

**Diastereoselektive Synthese neuer
 β -Aminocyclopropancarbonsäuren und
deren Einbau in Peptide**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Universität Regensburg



vorgelegt von

Frieder Gnad

aus

Regensburg

Regensburg 2004

Die Arbeit wurde geleitet von:

Prof. Dr. O. Reiser

Promotionsgesuch eingereicht am:

07.05.2004

Promotionskolloquium am:

26.05.2004

Prüfungsausschuss:

Vorsitz: Prof. Dr. H. Krienke

1. Gutachter: Prof. Dr. O. Reiser

2. Gutachter: Prof. Dr. G. Märkl

3. Prüfer: Prof. Dr. C. Steinem

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2000 bis September 2001, sowie von Januar 2002 bis Mai 2004 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg, und von Oktober bis Dezember 2001 bei der Firma Selectide/Aventis in Tucson/Arizona (USA) durchgeführt.

Bei meinem Lehrer Prof. Dr. O. Reiser möchte ich mich ganz herzlich für die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen, die anregenden und hilfreichen Diskussionen und die umfangreiche Unterstützung im Rahmen dieser Arbeit bedanken.

meinem Großvater

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	1
B. Hauptteil	11
1. Kombinatorische Synthese von β-Aminocyclopropancarbonsäureamiden	11
1.1 Einführung	11
1.2 Synthese des Scaffolds 20	15
1.3 Optimierung der Peptidkupplung in MikroKans der Firma IRORI®	17
1.4 Synthese einer Bibliothek von 27 Verbindungen	23
1.5 Versuch der Optimierung der Bibliothekssynthese für NanoKans	25
2. Weiterführende Untersuchungen zur Verstärkung von H-Brücken im optisch angeregten Zustand an β-Aminocyclopropancarbonsäureamiden.....	28
2.1 Allgemeines	28
2.2 Synthese doppelt geschützter β -ACC Derivate	31
2.3 Ergebnisse und Schlussfolgerungen	32
3. Synthese von Dipeptiden zum Einbau in das NPY	36
3.1 Hintergrund.....	36
3.2 Synthese der Dipeptide Fmoc-Xxx- β -ACC-OH (63).....	38
3.2.1 Synthese der α -Aminosäureanaloge.....	38
3.2.2 Versuche zur Synthese der Dipeptide (76) und (77)	41
3.2.3 Synthese des Dipeptids Fmoc-Arg(Pmc)- <i>cis</i> -cyclo-Asp-OH (87)	45
4. Synthese neuer β-Aminocyclopropancarbonsäurederivate.....	48
4.1 Allgemeines	48
4.2 Synthese von β -ACC-Derivaten ausgehend von 1,4-Dihydrochinolinen	49
4.3 Synthese von β -ACC-Derivaten ausgehend von 1,4-Dihydropyridinen	52
4.3.1 Cyclopropanierung von 1,4-Dihydropyridinen	52
4.3.2 Ozonolytische Spaltung der Doppelbindung.....	55
4.3.3 Modifikation der <i>cis</i> -Seitenkette	55
4.3.4 Verseifung des Methylesters	58
4.3.5 Kupplungen der neuen β -ACC-Derivate mit α -Aminosäuren.	58
4.4 IR-Spektroskopie zur Untersuchung von intramolekularen H-Brücken	62

C. Experimenteller Teil	67
1. Allgemeines	67
2. Darstellung der Verbindungen	70
2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften	70
2.2 Synthese der Verbindungen.....	71
2.3 Bibliothekssynthese	108
D. Zusammenfassung.....	125
E. Literatur und Anmerkungen.....	129
F. Spektrenanhang.....	136

Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift	HOBt	1-Hydroxybenzo- triazol
Ac	Acetyl		
Äquiv.	Äquivalente	HPLC	High Performance Liquid Chromato- graphy
Ala	Alanin		
Ar	Aryl	Ile	Isoleucin
Arg	Arginin	IR	Infrarotspektrum
As	Aminosäure	Lsg.	Lösung
Bn	Benzyl	Me	Methyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	MS	Massenspektrum
Bu	Butyl	NMR	Kern-Resonanz- Spektrum
d	Tag		
DABCO	1,4-Diaza[2.2.2]bicyclooktan	Pac	Phenacyl
DEAD	Diethylazodicarbonat	Pg	Schutzgruppe
DEAEA	2-Diethylaminoethylamin	Ph	Phenyl
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	Pmc	2,2,5,7,8-Penta- methylchroman-6- sulfonyl
DIC	Diisopropylcarbodiimid		
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	Pr	Propyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	quant.	quantitativ
DMSO	Dimethylsulfoxid	r.t.	Raumtemperatur
dv	Diastereomerenverhältnis	sec	Sekunde
EDC	Ethyl- <i>N,N</i> -dimethyl-3- aminopropylcarbodiimid	<i>tert</i>	tertiär
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuß	TFA	Trifluoressigsäure
EE	Ethylacetat	THF	Tetrahydrofuran
Et	Ethyl	Thr	Threonin
Fm	9-Fluorenmethyl	Xxx	Allgemeiner Aminosäurencode
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl		
ges.	gesättigt	Z	Benzyloxycarbonyl
h	Stunde		
HBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)- 1,1,3,3-teramethyluromium hexafluorophosphat		

A. Einleitung

α -Aminosäuren bilden eine der wichtigsten in Organismen vorkommenden Substanzklassen. Sie sind die Bausteine von Proteinen (Molmasse > 5 kD bis 100 kD) und Polypeptiden (Molmasse < 5 kD bis 10 kD), welche im Körper eine Vielzahl von Prozessen direkt oder indirekt beeinflussen. Während den Proteinen hauptsächlich biokatalytische Aufgaben sowie solche als wichtige Gewebebestandteile zukommen, übernehmen Peptide in erster Linie als Hormone, Neurotransmitter und Neuromodulatoren wichtige Funktionen im Organismus.¹

Eine wichtige Rolle spielen Proteine und Peptide etwa bei der Informationsübertragung. Hierbei dienen sie sowohl als Adressaten (Rezeptoren), welche mit der Zellaußenseite in Verbindung stehen, wie auch als Botenstoffe (Liganden), die mit den Rezeptoren in Wechselwirkung treten. Diese Interaktionen zwischen einem Liganden und seinem Rezeptor hängen stark von deren Äquivalenz in Form, Oberflächenpotential und nicht-kovalenten Kräften, wie Van-der-Waals-Kräften und Wasserstoff-Brückenbindungen, ab.

Im Falle von Peptidliganden drückt sich dies in Primär-, Sekundär- und Tertiärstruktur aus.

Die tragende Rolle, die diese Moleküle im Organismus spielen, macht sie zu einem wichtigen Ziel der medizinischen Chemie und Wirkstoffentwicklung. So wurde bereits eine Reihe von Therapeutika auf Peptidbasis entwickelt, die zur Schmerzregulierung und zur Behandlung von Krebserkrankungen, viralen Infektionen und anderen Krankheiten eingesetzt werden.²

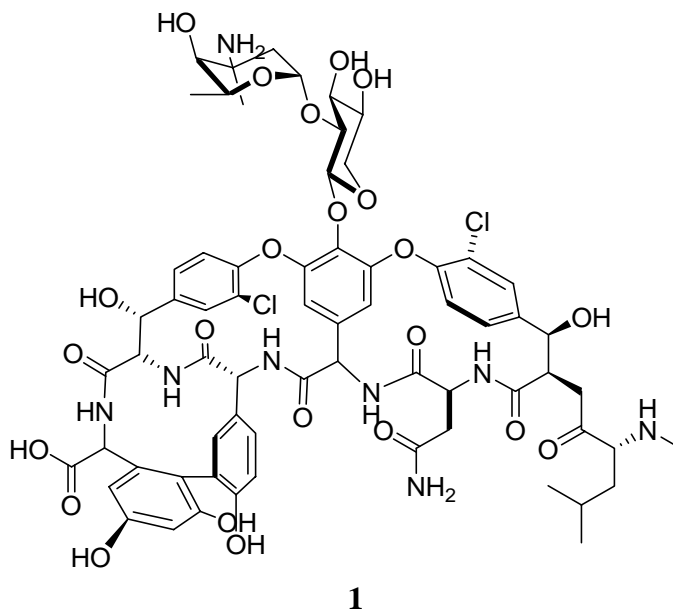


Abbildung 1. Vancomycin (1), welches zur Behandlung von Tuberkulose eingesetzt wird.³

Die Problematik Peptid-basierender Pharmaka besteht in ihrer schlechten Bioverfügbarkeit auf Grund ihrer hohen chemischen und enzymatischen Instabilität gegenüber Peptidasen und

Proteasen. Eine frühzeitige proteolytische Zersetzung im Körper ist die Folge, worin der begrenzte therapeutische Nutzen von Peptiden begründet ist. Im Laufe der Zeit wurden viele Methoden entwickelt, um die Stabilität und Bioverfügbarkeit von peptidischen Pharmaka im Körper zu erhöhen. Die Einbettung der Peptide in biologisch abbaubare Polymere oder Liposomen erlaubt zum Beispiel die orale Applikation und eine kontrollierte Freisetzung des Medikaments.⁴

Eine weitere vielversprechende Möglichkeit bietet sich in der Entwicklung von Peptidmimetika. So werden Substanzen bezeichnet, die eine dem Peptid-Original analoge Sekundärstruktur aufweisen, auf Grund derer die Peptidmimetika das native Peptid von Enzymen oder Rezeptoren verdrängen und die Wirkung des Peptid-Originals entweder unterdrücken (Antagonist – Inhibitor) oder sogar verstärken (Agonist).⁵ Durch eine modifizierte Primärstruktur werden die Peptidmimetika von Peptidasen nicht erkannt und besitzen somit eine längere Lebens- und Wirkungsdauer im Körper. Dies und die Erhöhung der Selektivität zur Verminderung von Nebenwirkungen und die Schaffung oraler Bioverfügbarkeit sind für die Entwicklung der Peptidmimetika von entscheidender Bedeutung.⁶ Diese Entwicklung basiert im Wesentlichen auf der Kenntnis der konformativen und elektronischen Gegebenheiten des ursprünglichen Peptids und seines Rezeptors oder der Bindungsstelle eines Enzyms, mit dem es interagiert. Durch „rational drug design“, also mit Hilfe von „Molecular Modelling“, spektroskopischer Methoden und Kristallstrukturanalysen, können maßgeschneiderte Wirkstoffe konstruiert und synthetisiert werden, deren Strukturen vom Peptidisoster bis zum Nichtpeptid reichen.⁷

Eine Reihe von Strukturvariationen steht zur Mimetisierung von Peptiden zur Verfügung.⁸ Zu den einfachsten und meistgenutzten zählt der Austausch von Aminosäuren in der Primärsequenz durch D-Aminosäuren oder andere, natürliche Aminosäuren. Prolin beispielsweise ist auf Grund seiner cyclischen Struktur und der Fähigkeit, sowohl *cis*- als auch *trans*-Peptidbindungen zu tolerieren, in der Lage, Turnstrukturen zu induzieren.⁹

Eine weitere Möglichkeit bildet der Einbau von isosteren oder isoelektronischen Einheiten zur Modifizierung des Peptidrückgrates, etwa durch den Austausch einer Amidbindung durch eine Hydroxyethylen-Einheit, oder von NH durch CH₂ (Tabelle 1).

Tabelle 1. Die häufigsten Modifikationen am Peptidrückgrat⁴.

Austausch einzelner Kettenglieder		
$\begin{array}{c} \text{---N---} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{---C---} \\ \\ \text{H} \end{array}$	---CO---
---O--- Depsi	---N--- Aza	---CS--- Thio
---S---	---CAlkyl---	$\text{---CH}_2\text{---}$ reduziert
$\text{---CH}_2\text{---}$ Ketomethylen	$\begin{array}{c} \text{---B---} \\ \\ \text{H} \end{array}$ Bora	---SO---
Verlängerung der Peptidkette	zweifacher Austausch an der Peptidbindung	
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{---N---X---C---CO---} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---CO---N---} \\ \\ \text{H} \end{array}$	
---O---	---NH---CO--- Retro-Inverso	
---NH---	$\text{---CH}_2(\text{OH})\text{---CH}_2\text{---}$ Hydroxyethylen	
$\text{---CH}_2\text{---}$	---CH=CH--- (E)-Alken	
	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$ Carba	

Ferner zählt hierzu die Einführung zusätzlicher Kettenglieder durch β - oder γ -Aminosäuren, sowie der Einbau von konformationsstabilisierenden Struktureinheiten, wie N-Methyl- bzw. α, α -Dialkyl-Aminosäuren und Gerüstmimetika. Ein Vertreter letztgenannter „Scaffold Mimetics“ ist das für den Sequenzabschnitt Arg-Gly-Asp (RGD) **2** des Fibrinogens angeführte Mimeticum **3**, das als Adhäsionsrezeptor-Antagonist die Thrombozytenaggregation hemmt. Wie aus Abbildung 2 ersichtlich, vermag das Mimetikum einen wirksamkeitsrelevanten β -turn im Bereich der RGD-Peptidsequenz zu imitieren. Es besitzt die notwendigen Seitenkettenstrukturen (Amidin-, Carboxylsubstituent) der Originalsequenz in den richtigen

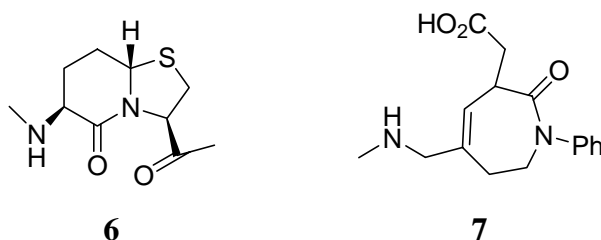


Abbildung 4. Typische turn-Mimetika: β -turn **6** und γ -turn **7**.

N-Methylaminosäuren werden auf Grund der fehlenden Amidprotonen im Peptidrückgrat in der Regel von Proteasen nicht erkannt. Man findet sie hauptsächlich in natürlich vorkommenden Peptidantibiotika. Der wichtigste Vertreter der α,α -Dialkyl-Aminosäuren ist die Aminoisobuttersäure¹⁴ (Aib), welche vor allem in natürlichen Antibiotika mikrobiellen Ursprungs zu finden ist. Durch den Thorpe-Ingold-Effekt,¹⁵ der durch die sterische Hinderung am tetra-substituierten α -Kohlenstoffatom zustande kommt, favorisiert Aib Helices und turns gegenüber den gestreckten Strukturen.¹⁶

Unter den α,α -Dialkyl-substituierten Aminosäuren spielen die α -Aminocyclopropancarbonsäuren (α -ACC) eine besondere Rolle. Sie gehören zu der Familie der innerhalb eines Aminosäurerestes fixierten Moleküle und stellen somit eine biologisch interessante Verbindungsklasse dar.¹⁷ Natürlich vorkommende α -ACC-Derivate wie die 1-Aminocyclopropancarbonsäure (**8**)¹⁸ und die Allocoronamsäure (**9**)¹⁹ wurden in Pflanzen als Intermediate bei der Biosynthese von Ethen und Buten gefunden. Der Naturstoff Carnosadin (**10**)²⁰ wird von den Rotalgen *Grateloupia carmasa* produziert und stellt gleichzeitig ein rigides α -Analogon von Arginin dar (Abbildung 5).

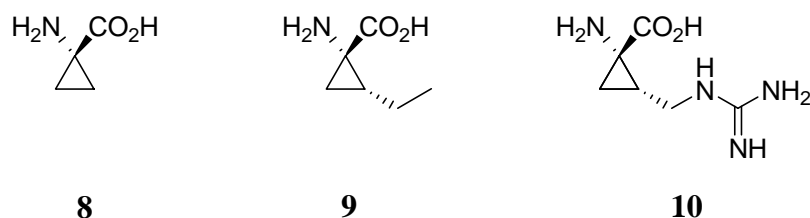


Abbildung 5. Natürlich vorkommende α -ACC-Derivate.²¹

Zahlreiche bioaktive α -Aminocyclopropancarbonsäuren enthaltende Peptide wurden bisher synthetisiert und sind weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung.²²

β -Aminosäuren sind höhere Homologe der α -Aminosäuren. Auf Grund ihrer zusätzlichen Methylengruppe bewirken sie bereits in kürzeren Oligomeren als in α -Peptiden ebenfalls eine Stabilisierung von Sekundärstrukturen.²³ Neben allen β -Aminosäuren, die bisher synthetisiert wurden, ist vor allem das keine Seitenkette enthaltende β -Alanin (**11**), das sowohl in der Tier- als auch in der Pflanzenwelt häufig vorkommt, erwähnenswert.²⁴ β -Alanin hat keine besondere Präferenz für eine gefaltete Konformation, kann aber durch Nachbilden von Sekundärstrukturelementen Peptidkonformationen stabilisieren. So tritt β -Alanin zum Beispiel in zyklischen Peptiden, in denen es die Ausbildung von β -turns und γ -turns unterstützt, in gefalteter Konformation auf.²⁵ Andererseits liegt β -Alanin in linearen Peptiden vorwiegend in der gestreckten Form vor. Um konformativ stärker eingeschränkte Aminosäuren zu erhalten, ist auch hier, wie bei α -Aminosäuren, der Effekt der geminalen Substitution von besonderem Interesse.²⁶

Es gibt drei Möglichkeiten, β -Alanin mit einem Cyclopropanring zu verknüpfen. Die Cyclopropaneinheit kann wie zwei geminale Substituenten in α - oder β -Position von β -Alanin eingeführt werden oder die α - und β -Position mit einschließen (Abbildung 6).

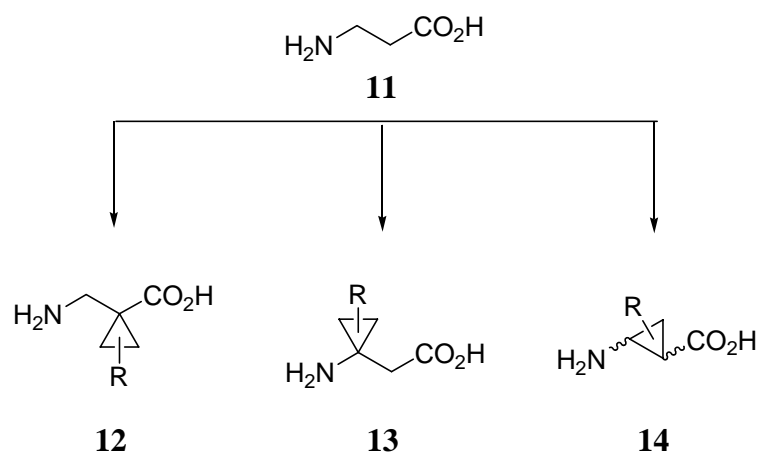


Abbildung 6. Geminal und vicinal cyclopropyl-substituierte β -Alanine **12-14**.

Die 1-(Aminoethyl)-cyclopropanecarbonsäure (**12**) wird u. a. für die Synthese von zur Familie der Cryptophycine²⁷ gehörenden Depsipeptiden verwendet. Diese Substanzen zeigen eine hohe Antitumoraktivität mit einem breiten Spektrum von Anwendungsmöglichkeiten. Durch den Einbau von sterisch anspruchsvollen Einheiten um die Esterbindung des Depsipeptids erhöht sich die Stabilität und damit auch die Antitumoraktivität. Substitution des β -Alanins

durch **12** ergab Substanzen, die sich sowohl bei *in vitro*- als auch bei *in vivo*-Tests hochaktiv zeigten.²⁸

Homooligomere von **12** wurden bereits mit Standardmethoden der Peptidkupplung synthetisiert und zeigten bei Röntgenstrukturanalysen ein bootähnliches Strukturmotiv (Abbildung 7).

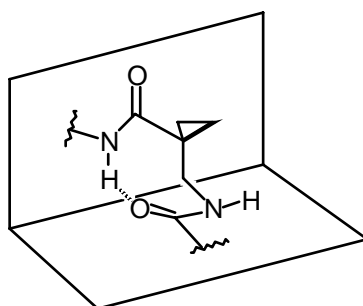


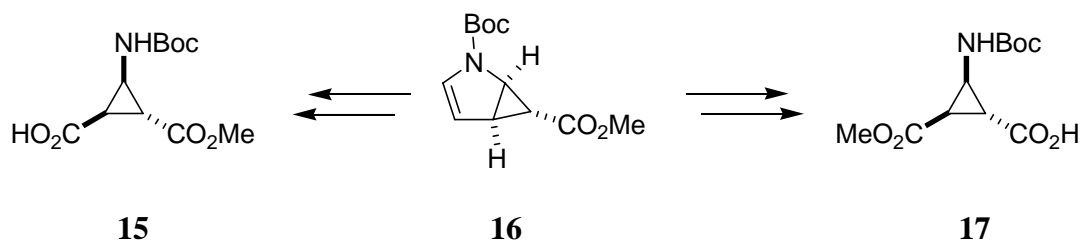
Abbildung 7. Bootähnliche Struktur von **12**.

Aus diesem Strukturmotiv resultiert eine stufenähnliche Struktur für β -Peptide aus **12**. Analog zu β -Peptiden im Allgemeinen, geht man bei Peptiden aus **12** von einer erhöhten Stabilität gegenüber einem breiten Spektrum von Proteasen aus, ohne dass diese Proteasen inhibiert würden.²⁹

Die Synthese der (1-Aminocyclopropyl)-essigsäure (**13**) und ihrer Derivate ist bekannt, jedoch wurden bisher noch keine Oligomere oder Peptide, die diese enthalten, synthetisiert.³⁰

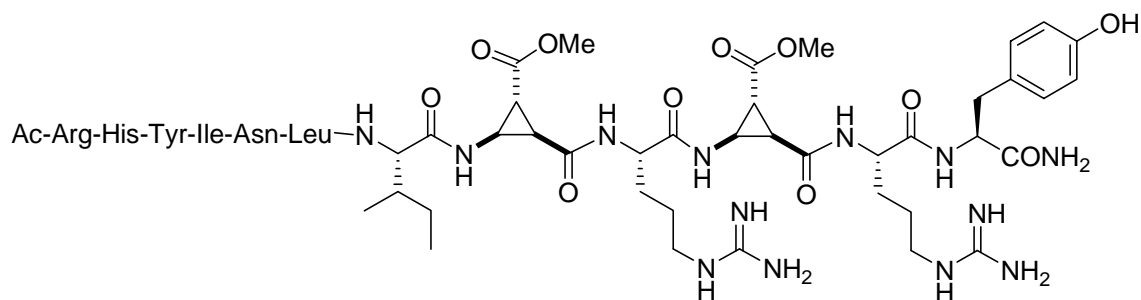
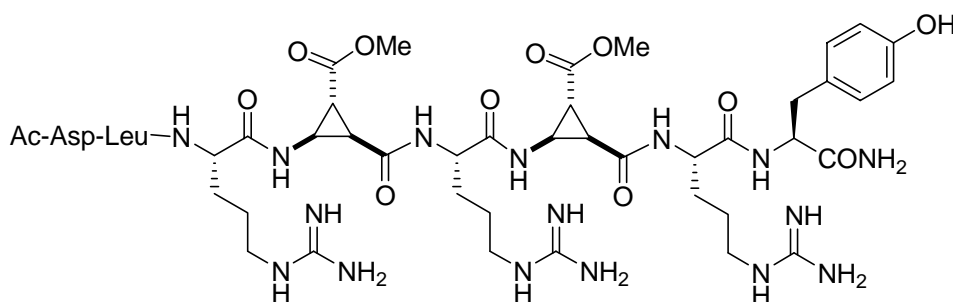
Durch Verbrückung der Kohlenstoffatome im β -Alanin mit einer Methylengruppe zu 2-Aminocyclopropan-carbonsäuren **14** (β -ACC) erhält man die wahrscheinlich am stärksten konformativ eingeschränkten β -Alanin-Analoga. Die Synthese dieser Aminosäuren birgt eine Reihe von Problemen. Zum einen enthält bereits das einfachste der β -ACCs zwei Stereozentren, welche zu *cis/trans*-Diastereomeren führen, die ihrerseits als Enantiomerenpaar vorliegen. Zum anderen unterliegt **14** auf Grund des vicinal Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropan sofort der Ringöffnung, falls keine elektronenziehende Schutzgruppe an der Aminofunktion vorhanden ist.³¹ Daher sind bisher nur wenige Synthesemethoden für β -ACCs bekannt.³²

Eine effiziente Methode stellt die ozonolytische Öffnung von cyclopropaniertem N-Boc-Pyrrol **16** dar, mit der in wenigen Schritten sowohl *cis*- β -ACC-Derivat **15**, als auch *trans*- β -ACC-Derivat **17** in guten Ausbeuten diastereoselektiv und durch enzymatische Racematspaltung auch enantioselektiv erhalten werden können^{31h,33} (Schema 1).

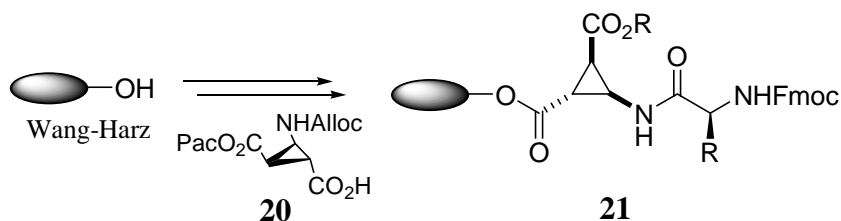


Schema 1. *cis*- β -ACC-Derivat **15** und *trans*- β -ACC-Derivat **17** nach Reiser.

Die Derivate können sowohl über den C- als auch über den N-Terminus in Peptide eingebaut werden und stellen somit wichtige gerüststarre β -Aminosäuren zur Peptidmodifikation dar. Strukturuntersuchungen an alternierenden α -/ β -Peptiden mit den enantiomerenreinen Bausteinen (+) und (-) **15** bestätigten die Induktion von turns durch **15** bzw. **17** und zeigten bereits bei sehr kurzen Peptiden (Heptapeptiden) helikale Strukturen.³⁴ Darüber hinaus erlaubt die zusätzliche Carboxylgruppe die Einführung anderer Funktionalitäten, um Seitenketten der α -Aminosäuren zu imitieren.³⁵ Durch den Einbau des enantiomerenreinen Derivates **15** in das Neuropeptid Y (NPY) konnten die kürzesten bekannten Peptide mit nanomolarer Affinität und guter subtype-Affinität zum Neuropeptid Y1 Rezeptor synthetisiert werden (Abbildung 8).³⁶

**18**(Affinität $K_i = 29 \pm 13$ nMol Y_1 , 118 nMol Y_5 , keine Affinität zu anderen Rezeptoren)**19**(Affinität $K_i = 235$ nMol Y_1 , keine Affinität zu anderen Rezeptoren)**Abbildung 8.** Liganden für den NPY Y_1 Rezeptor mit zwei *cis*- β -ACC Einheiten.

Unter Verwendung der *N*-Alloc-Schutzgruppe wurde ein Protokoll entwickelt, das, ausgehend von dem β -ACC **20**, den Einbau von β -ACC-Einheiten in Peptide durch eine automatisierbare Synthese an der festen Phase erlaubt (Schema 2).³⁷

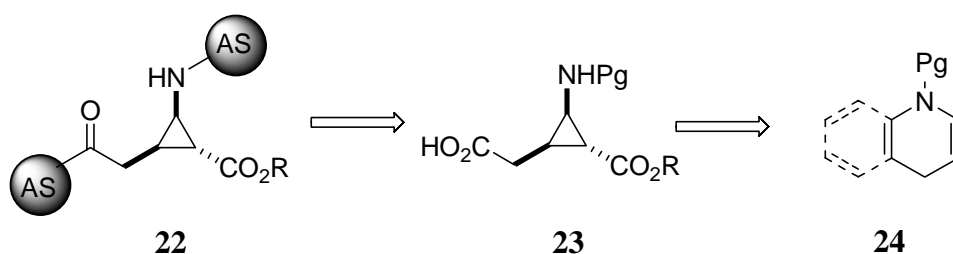
**Schema 2.** Festphasenpeptidsynthese von Peptiden mit β -ACC-Einheiten.

In meiner Diplomarbeit wurde bereits gezeigt, dass **20**, welches über drei voneinander unabhängig adressierbare Funktionalitäten verfügt, die Möglichkeit einer kombinatorischen Synthese von dreidimensionalen, konformativ starren β -Aminocyclopropanecarbonsäurederivaten bietet (siehe Einführung zu Kapitel 1).³⁸

Ziel dieser Arbeit ist es, diesen Ansatz weiter zu verfolgen und eine Bibliothek von β -Aminocyclopropan-carbonsäurederivaten in möglichst hohen Reinheiten mit Hilfe des IRORI-Systems zu synthetisieren.³⁹

Zudem sollen kupplungsfähige β -ACC-Analoga der substituierten Aminosäuren des NPY (Threonin und Glutamin), ausgehend von **16**, für den Einbau in den C-Terminus des NPY synthetisiert werden, um so die Affinität der modifizierten Peptide **18** und **19** noch weiter erhöhen zu können.

Zuletzt soll durch Verwendung von 1,4-Dihydrochinolinen und 1,4-Dihydropyridinen anstelle von Pyrrolen der Zugang zu neuen kupplungsfähigen, dreifach substituierten β -Aminocyclopropan-carbonsäuren **23** entwickelt werden (Schema 3).



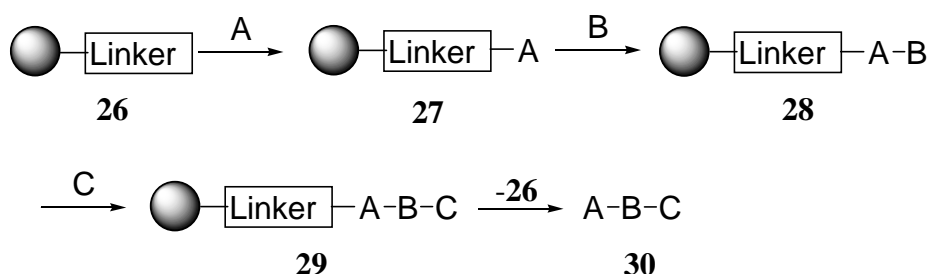
Schema 3. Retrosynthese der neuen β -Aminocyclopropan-carbonsäuren **23**.

B. Hauptteil

1. Kombinatorische Synthese von β -Aminocyclopropancarbonsäureamiden

1.1 Einführung

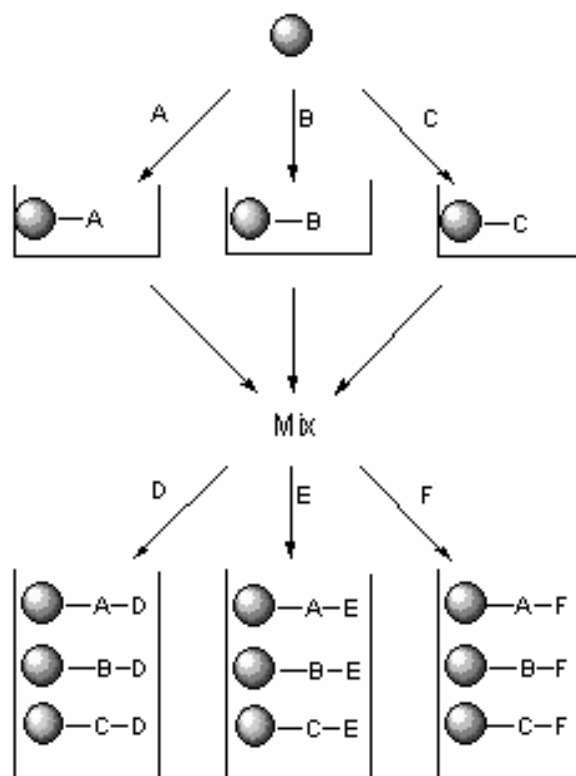
Seit den Pionierarbeiten von *R. Bruce Merrifield* auf dem Gebiet der Festphasen-Peptidsynthese Anfang der 60er Jahre⁴⁰ wurden Festphasensynthesen für ein breites Feld von chemischen Reaktionen zugänglich gemacht. So werden Polypeptide, kleine Proteine⁴¹ und Oligonucleotide⁴² mittlerweile routinemäßig an fester Phase synthetisiert. In den letzten Jahren wurden große Fortschritte bei der Darstellung von Oligosacchariden⁴³ und Molekülen mit kleiner Molmasse⁴⁴ erzielt. Der Vorteil der Festphasensynthese besteht darin, dass aufwendige Aufarbeitungs- und Reinigungsverfahren wie Extraktion, Destillation, Chromatographie und Umkristallisation durch einfache und leicht automatisierbare Verfahren ersetzt werden. Durch ein derart unkompliziertes Aufarbeitungsverfahren können selbst reaktions-träge Substrate durch den Einsatz von Reagenzien im Überschuss oft quantitativ umgesetzt werden. Der Ablauf der Festphasensynthese lässt sich wie in Schema 4 gezeigt darstellen.



Schema 4. Prinzip der Festphasensynthese.

Ein Polymer **26**, welches über eine Funktionalität (Linker) zur Anknüpfung von Molekülen verfügt, wird sukzessive mit den Bausteinen A, B und C umgesetzt. Es folgt die eben beschriebene einfache Reinigung der polymerfixierten Substrate durch Filtration und Waschen. Abschließend wird das Molekül ABC (**30**) von der Festphase abgespalten.

Durch die Verwendung der sog. Split-und-mix-Synthese (Schema 5) und automatisierter Verfahren entwickelte sich die organische Festphasensynthese zur effektivsten Methode für den Aufbau von Substanzbibliotheken.



Schema 5. Split-und-mix-Verfahren.

Für die Split-und-mix-Synthese wird das Harz nach der Beladung zunächst in gleiche Portionen aufgeteilt („split“) und mit den Substanzen A, B und C umgesetzt. Sodann wird das Polymer zusammengefügt und homogen vermischt („mix“), wieder aufgeteilt und mit den Substanzen D, E und F umgesetzt. Man erhält so eine Bibliothek aus Substanzmischungen, wobei jedes Harzkügelchen nur genau eine Verbindung trägt.

Der Nachteil dieses Verfahrens ist, dass man auf diese Weise nach Abspaltung vom polymeren Träger nur statistische Mischungen von Substanzen bzw. einzelne Verbindung nur in kleinsten Mengen („one bead – one compound“) erhält. Werden größere Mengen der Substanzen benötigt, so müssen diese in der Regel durch präparative HPLC isoliert oder in Parallelsynthese mit erheblichem Mehraufwand nachsynthetisiert werden.

Eine Alternative bietet das IRORI[®]-System⁴⁵. In diesem System werden die Vorteile der Split-und-mix-Synthese und der Parallelsynthese durch das „direct sorting“ vereint. Es basiert im Wesentlichen darauf, dass das Harz in kleine Behälter, sog. Kans, mit semipermeablen Membranwänden gegeben wird. Je nach Größe fassen die Kans zwischen 8 mg (NanoKan) und 300 mg (MakroKan) Harz. Lösungsmittel und Reagenzien können durch die Membran ungehindert diffundieren, während die Harzkügelchen im Kan verbleiben. Um alle möglichen Substanzen mit minimalem Reagenzienverbrauch synthetisieren zu können, muss jedes der

Kans einen im Voraus definierten Weg durch die Synthese zurücklegen. Dabei werden die Kans mit einem glasummantelten und damit chemisch inerten Radiofrequenz-Tag versehen. Dieser Tag enthält einen 12-stelligen Zeichencode, welcher von einem Computer mit Hilfe einer Radioantenne und geeigneter Software ausgelesen werden kann. Somit ist jedes Kan eindeutig identifizierbar und kann beim „split“ direkt in das gewünschte Reaktionsgefäß sortiert werden. Bei 10 Kans pro Reaktionsgefäß können mit 3 x 30 Reaktionen etwa 1000 Substanzen synthetisiert werden (Abbildung 9).⁴⁵

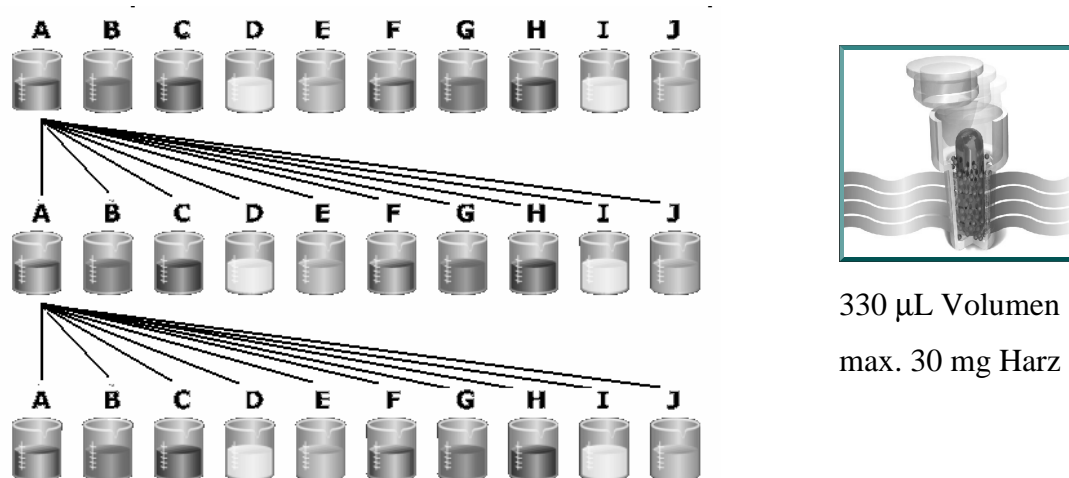


Abbildung 9. Prinzip des IRORI[®]-direct-sorting (links) und MikroKan mit Radiofrequenz-Tag (rechts).

Zu Ende der Synthese werden die Kans in 96-Well-Platten sortiert und die Substanzen vom Harz separat abgespalten. Da der Syntheseweg eines jeden Kan über den Radiofrequenzcode nachvollzogen werden kann, ist die zugehörige Struktur einfach zu bestimmen. Durch dieses Verfahren sind größere Substanzmengen (ca. $8 \cdot 10^{-3}$ mmol bis 0.4 mmol), abhängig von der Beladung des Harzes und der Größe der Kans, mit allen Vorteilen einer Split-und-mix-Synthese zugänglich.

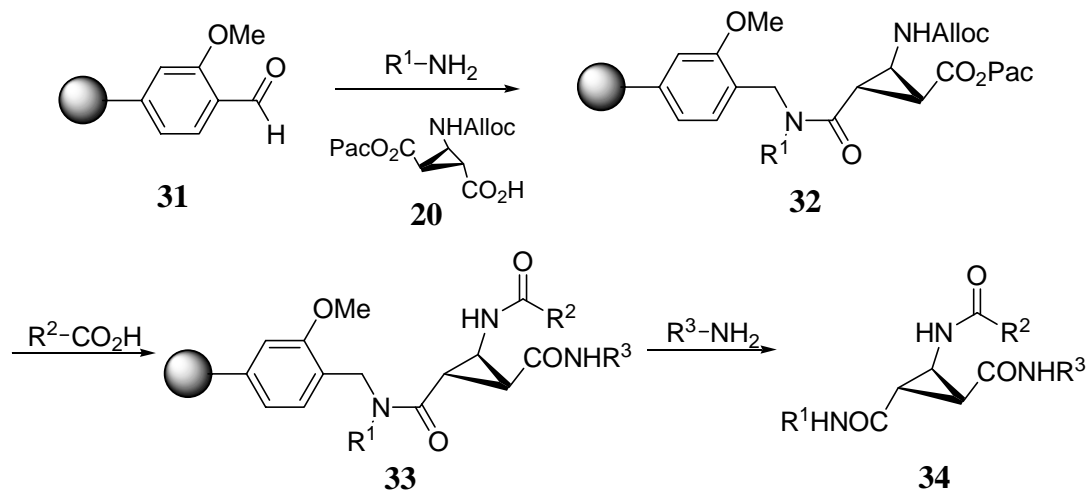
Bei der Synthese von Substanzbibliotheken ist das Vorhandensein von „molekularer Diversität“ von entscheidender Bedeutung. Unter „molekularer Diversität“ versteht man die Unterschiede in den physikalischen Eigenschaften innerhalb einer Gruppe verschiedener Moleküle. Die „molekulare Diversität“ einer allgemeinen Struktur hängt davon ab, wie viele Untereinheiten dieser Struktur variabel sind und wie viele Variationsmöglichkeiten es pro Untereinheit gibt. Bei einem Tripeptid, das nur aus den natürlichen proteinogenen Amino-

säuren aufgebaut ist, sind beispielsweise $20 \times 20 \times 20 = 8000$ verschiedene Tripeptide denkbar.

Bei der Synthese neuer Bibliotheken für die Wirkstoffentwicklung ist es von Interesse, möglichst niedermolekulare Verbindungen als Gerüstbausteine (Scaffolds) zu finden, die an mehreren Positionen („Diversitätszentren“) unter Verwendung zahlreicher gut zugänglicher Bausteine leicht derivatisierbar sind. Wird eine möglichst große Vielfalt solcher Derivate dargestellt, spricht man von „kombinatorischer Chemie“.

Da sich in den vergangenen Jahren die Zahl zur Verfügung stehender biologischer Assays, die das Screening von Testsubstanzen mit hohen Durchsätzen („High-Throughput-Screening“) erlauben, stetig steigerte,⁴⁶ ergab sich Ende der 80er Jahre ein Engpass bei der Bereitstellung von Testsubstanzen. Mit Hilfe der kombinatorischen Chemie und der oben beschriebenen Verfahren ist es möglich geworden, eine weit größere Zahl an Testverbindungen mit einem vorgegebenen Eigenschaftsprofil für die Wirkstoffentwicklung bereitzustellen als durch Isolierung von Naturstoffen oder klassische organische Synthese.⁴⁷

In Schema 6 ist nun der Verlauf einer kombinatorischen Bibliothekssynthese mit dem Scaffold **20** dargestellt.



Schema 6. Bibliothekssynthese mit **20** als Scaffold.

Zunächst wird durch eine reduktive Aminierung am Polystyrolharz **31** mit verschiedenen primären Aminen das erste Diversitätszentrum erzeugt, an das im Anschluss der Scaffold **20** zu **32** gekuppelt wird. Am zweiten Diversitätszentrum wird daraufhin in einer *in situ* Entschützung und Kupplung³⁷ die *N*-Alloc-Gruppe entschützt, und der Stickstoff acyliert. Nach Entschützung des Phenylesters am dritten Zentrum wird die entstandene freie

Carbonsäure zu **33** amidiert. Zuletzt werden die Produkte vom Harz abgespalten, um die Derivate **34** zu erhalten.

1.2 Synthese des Scaffolds **20**

Das β -ACC-Derivat **20** verfügt über drei voneinander unabhängig adressierbare Funktionalitäten und ist als Scaffold für die kombinatorische Synthese im Split-und-mix-Verfahren, wie oben beschrieben, sehr gut geeignet.⁴⁸

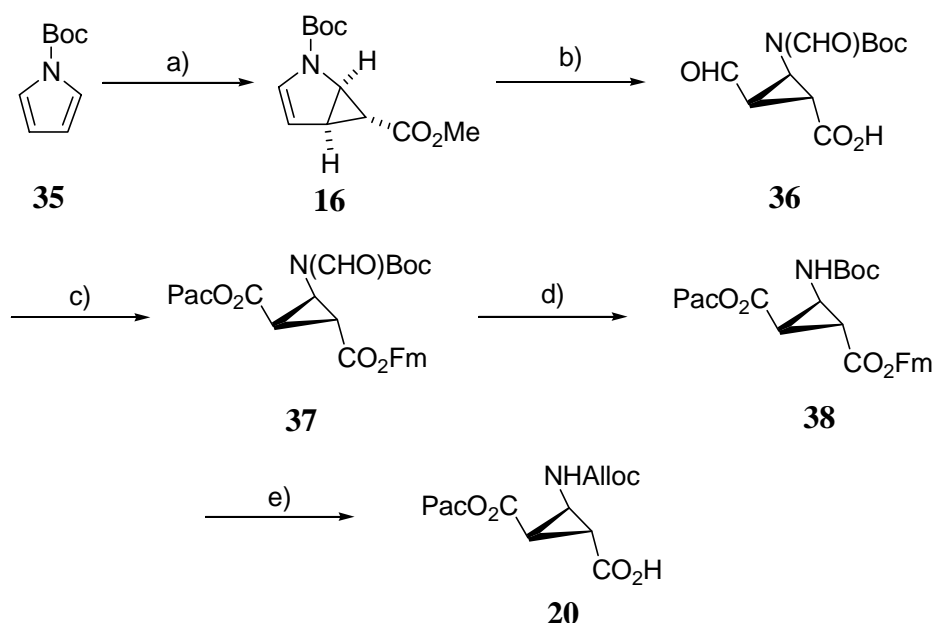
Die Vorteile dieses Bausteins gegenüber herkömmlichen Bausteinen mit drei Diversitätszentren bestehen vor allem in der geringen Molmasse ($M_r = 140$), der Dreidimensionalität und der konformativen Starre. Andere kleine Moleküle, die bisher als Scaffolds Verwendung fanden, sind entweder planar (zweidimensional), wie zum Beispiel substituierte Benzole,⁴⁹ oder haben eine flexible Konformation (Cyclopentan- oder Cyclohexanderivate).⁵⁰ Werden letztere als konformativ starre Bausteine benötigt, so müssen sie durch Einbau in Ringsysteme oder durch große Substituenten räumlich fixiert werden, was eine merkliche Erhöhung der molaren Masse zur Folge hat. Das β -ACC **20** hingegen kann auf Grund seiner Eigenschaften durch Einführung von Substituenten unterschiedlicher Größe und Länge unter anderem als idealer Baustein zur Untersuchung des Konformationsraumes von (bekannten) Rezeptoren dienen.

Durch eine in meiner Diplomarbeit entwickelte Synthese war **20** nur in kleinen Mengen zugänglich. Da für eine Bibliothekssynthese jedoch eine größere Menge dieses Bausteins erforderlich ist, sollte die Synthese dahingehend optimiert werden, dass der Scaffold im Multigramm-Maßstab zugänglich wird.

Analog zu einer von *Bubert* entwickelten Synthesesequenz⁵¹ wurde hier im Anschluss an die Einführung der Boc-Schutzgruppe am Pyrrol nach der Methode von *Grehn et al.*⁵² das gebildete *N*-Boc-Pyrrol (**35**) mit Diazoessigsäuremethylester⁵³ unter Katalyse von Kupfer(II)-triflat, das mit Phenylhydrazin reduziert wurde, cyclopropaniert. Man erhielt das monocyclopropanierte *N*-Boc-Pyrrol **16** diastereoselektiv mit exo-konfigurierter Estergruppe in einer Ausbeute von 45 %. Der Ester **16** wurde anschließend verseift und die freie Säure analog zu *Bubert* ozonolysiert. Der nach reduktiver Aufarbeitung in sehr guten Ausbeuten erhaltene Aldehyd **36** wurde mit Fluorenmethanol verestert, und die am Dreiring gebundene Formylgruppe selektiv nach *Dalcanale et al.*⁵⁴ mit Natriumhypochlorid und Wasserstoffperoxid quantitativ zur Carbonsäure oxidiert. Nachfolgend wurde die freie

Carbonsäure mit Phenacylbromid in Gegenwart von Kaliumfluorid zu **37** verestert und bei schwach basischen Bedingungen mit KHCO_3 in verdünntem Methanol bei 0 °C bis 20 °C am Stickstoff zu **38** deformyliert. Zum Austausch der Boc-Schutzgruppe wurde **38** bei 0 °C mit Chlorwasserstoff-gesättigtem Ethylacetat entschützt, und das entstandene Hydrochlorid mit Allylchloroformiat und Pyridin als Base umgesetzt.

Zuletzt erfolgte die Spaltung des Fluorenmethylesters zum Endprodukt **20** durch Diethylamin und Reinigung des Produktes durch Umkristallisation aus Dichlormethan und Cyclohexan (Schema 7).



Reagenzien und Bedingungen: a) Methyl diazoacetat (1.4 Äquiv.), Kupfer(II)triflat (0.05 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 45 %; b) i) 1.25 N NaOH (1.25 Äquiv.), MeOH, 95 %; ii) KHCO_3 (2 Äquiv.), O_3 , DMS (5 Äquiv.), MeOH, 95 %; c) i) 9-Fluorenmethanol (1.2 Äquiv.), EDC (1.2 Äquiv.), DMAP (0.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0 °C, 3 h; ii) NaClO_2 (2.8 Äquiv.), H_2O_2 (1.4 Äquiv.), KH_2PO_4 (0.93 Äquiv.), Acetonitril/Wasser, 0 °C, 2 h, 70 % (2 Stufen); iii) KF (2.2 Äquiv.), Phenacylbromid (1.0 Äquiv.), DMF, r.t., 3 h, 85 %; d) i) KHCO_3 (4.0 Äquiv.), Methanol/Wasser (10:1), 3 h, 0 °C → r.t., 80 %; e) i) HCl/Ethylacetat (3M), 0 °C, 2.5 h, quant.; ii) Allylchloroformiat (1.1 Äquiv.), Pyridin (2.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0 °C → r.t., 24 h, 76 %; iii) Diethylamin/ CH_2Cl_2 (20 %), 2.5 h, 90 %.

Schema 7. Synthese von **20**.

Die Deformylierung erwies sich als Schlüsselschritt bei größeren Ansätzen, da das Edukt **37** in verdünntem Methanol bei Raumtemperatur nur schlecht löslich ist, und die Cyclopropan-derivate bei Temperaturen über 35 °C unter diesen schwach basischen Bedingungen stark zur Epimerisierung neigen. Wird jedoch **37** bei 0 °C (Eisbad) in Methanol gelöst, mit KHCO_3 versetzt und Wasser bis zur einsetzenden Trübung der Lösung langsam zugegeben, so fällt nach Entfernen des Eisbades das deformylierte Produkt **38** bei Raumtemperatur aus der

Reaktionsmischung aus und kann durch Filtration isoliert werden. Durch die in Schema 7 gezeigte Synthesesequenz mit den optimierten Bedingungen der Deformylierung konnte der Baustein im Multigramm-Maßstab dargestellt werden und stand somit für eine Bibliothekssynthese in ausreichender Menge zur Verfügung.

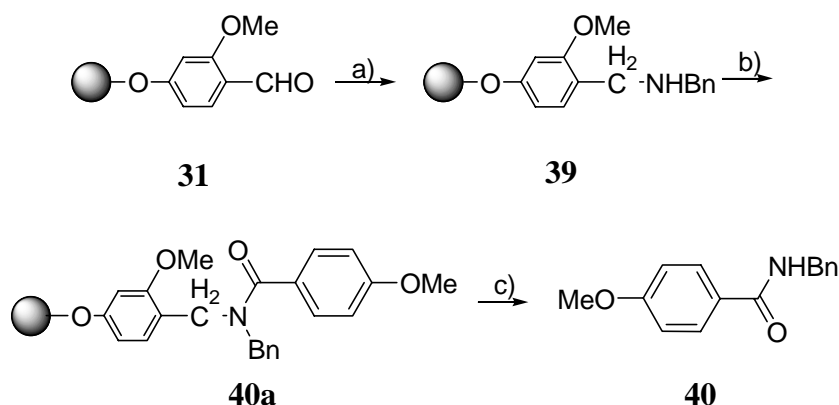
1.3 Optimierung der Peptidkupplung in MikroKans der Firma IRORI®

Da die Bibliothekssynthese nach Schema 6 vier Stufen umfasst und die Reinheit des Endproduktes bei 90 % Umsatz je Stufe auf nur noch 66 % absinkt, ist es unbedingt erforderlich, die einzelnen Schritte soweit zu optimieren, dass jede Stufe möglichst quantitativ verläuft.

Die komplette Synthesesequenz der Bibliothekssynthese wurde bereits an losem Polystyrolharz getestet.⁴⁸ Mit dem IRORI®-System werden die Reaktionen an Polystyrolharz durchgeführt, welches in MikroKans abgefüllt ist. Dies führt im Vergleich zur gewöhnlichen Festphasensynthese zu einer Veränderung der Eigenschaften hinsichtlich der Konzentrationsverteilung der Reagenzien und der Homogenität der Suspension des Harzes. Diese Eigenschaften bestimmen jedoch den Verlauf der Reaktionen an der festen Phase entscheidend mit. Ebenso können Luftblasen, die in den Kans eingeschlossen sind, die Diffusion der Lösung in die Kans stark beeinträchtigen.

Die MikroKans von IRORI® haben ein Volumen von ca. 330 µl und fassen bis zu 30 mg Harz. Für die Überprüfung der einzelnen Syntheseschritte wurden die Reaktionen zunächst unter den für das lose Harz ermittelten Bedingungen mit fünf MikroKans, welche jeweils mit 30 mg FMP-Harz (**31**) mit einer Beladung von 1.6 mmol/g befüllt waren, durchgeführt. Nach jeder Stufe wurde vom Harz eines MikroKans abgespalten, um die Vollständigkeit und Reinheit der jeweiligen Stufe mit Hilfe von NMR und/oder HPLC zu kontrollieren. Luftblasen wurden durch wechselndes Belüften und Evakuieren des Reaktionsgefäßes aus den Kans entfernt.

Zunächst wurde das FMP-Harz (**31**) in den MikroKans mit Benzylamin und Triacetoxyborhydrid reduktiv zu **39** aminiert und der Inhalt eines MikroKans durch Acylierung mit p-Anisoylchlorid und Abspaltung des Amids **40** vom Harz mit TFA einer gravimetrischen Beladungsbestimmung unterzogen (Schema 8).

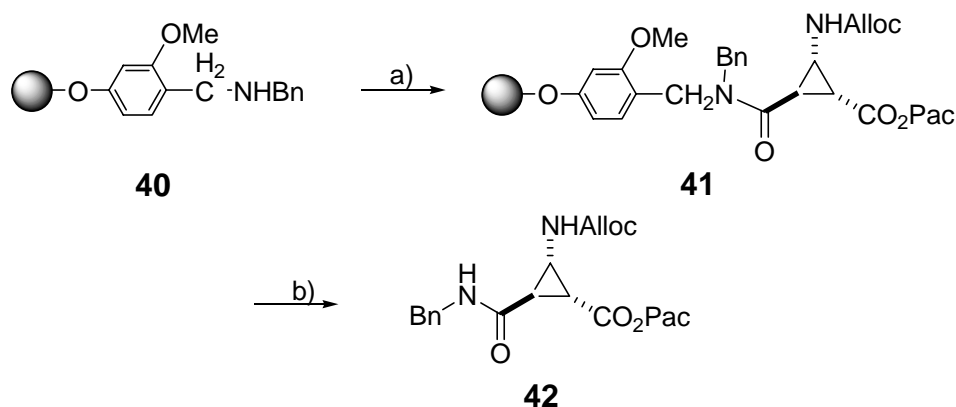


Reagenzien und Bedingungen: a) Benzylamin (3.0 Äquiv.), Trimethylorthoformiat (5.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 2 h, r.t.; b) Natriumtriacetoxymborhydrid (5.0 Äquiv.), HOAc (2.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 12 h, r.t.; c) i) p-Anisoylchlorid (10.0 Äquiv.), Diisopropylethylamin (19.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 2 h, r.t.; ii) TFA/ CH_2Cl_2 (1:1), 20 min, r.t., 98 %.

Schema 8. Reduktive Aminierung des Polystyrolharzes **31** mit Benzylamin und Beladungsbestimmung durch Acylierung mit p-Anisoylchlorid.

Die Beladung wurde nach sorgfältigem Trocknen des Produktes durch Auswaage zu 1.56 mmol/g bestimmt, was einem Umsatz von 98 % für diese Stufen entspricht. Das NMR-Spektrum entsprach der erwarteten Substanz **40**.

Da **20** bei Raumtemperatur in den meisten Lösungsmitteln äußerst schlecht löslich oder unlöslich ist und lediglich in DMF und Methanol eine mäßige Löslichkeit zeigt, musste für die nachfolgende Kupplung DMF als Lösungsmittel gewählt werden. Dazu wurde das β -ACC **20** mit DIC und HOBt in DMF voraktiviert, die Lösung filtriert und zu den verbleibenden vier MikroKans gegeben. Das Produkt eines MikroKans wurde wieder vom Harz abgespalten, ausgewogen und NMR-spektroskopisch untersucht. Die Verbindung **42** konnte in einer Gesamtausbeute von 75 % erhalten werden (Schema 9).



Reagenzien und Bedingungen: a) **20** (5.0 Äquiv.), DIC (5.0 Äquiv.), HOBt (4.5 Äquiv.), DMF, 12 h, r.t.; b) TFA/ CH_2Cl_2 (1:1), 20 min, r.t., 75 %.

Schema 9. Kupplung des β -ACC-Derivats **20** und Abspaltung des Produktes **42** von der Festphase.

Auch hier waren durch NMR-Spektroskopie keine Nebenprodukte feststellbar. Das HPLC-Chromatogramm zeigt eine Reinheit von 92 % (Abbildung 10). Um die Vollständigkeit der Acylierung zu überprüfen, wurde eine Harzprobe eines weiteren Kants einem Chloraniltest⁵⁵ zum Nachweis von sekundären Aminen unterzogen. Ein positiver Test würde durch eine Blaufärbung des Harzes angezeigt. Reduktiv aminierte FMP-Harz **39** und das ursprüngliche Harz **31** dienten als Vergleich. Die entnommene Probe zeigte keine Färbung, was auf vollständige Acylierung schließen ließ.

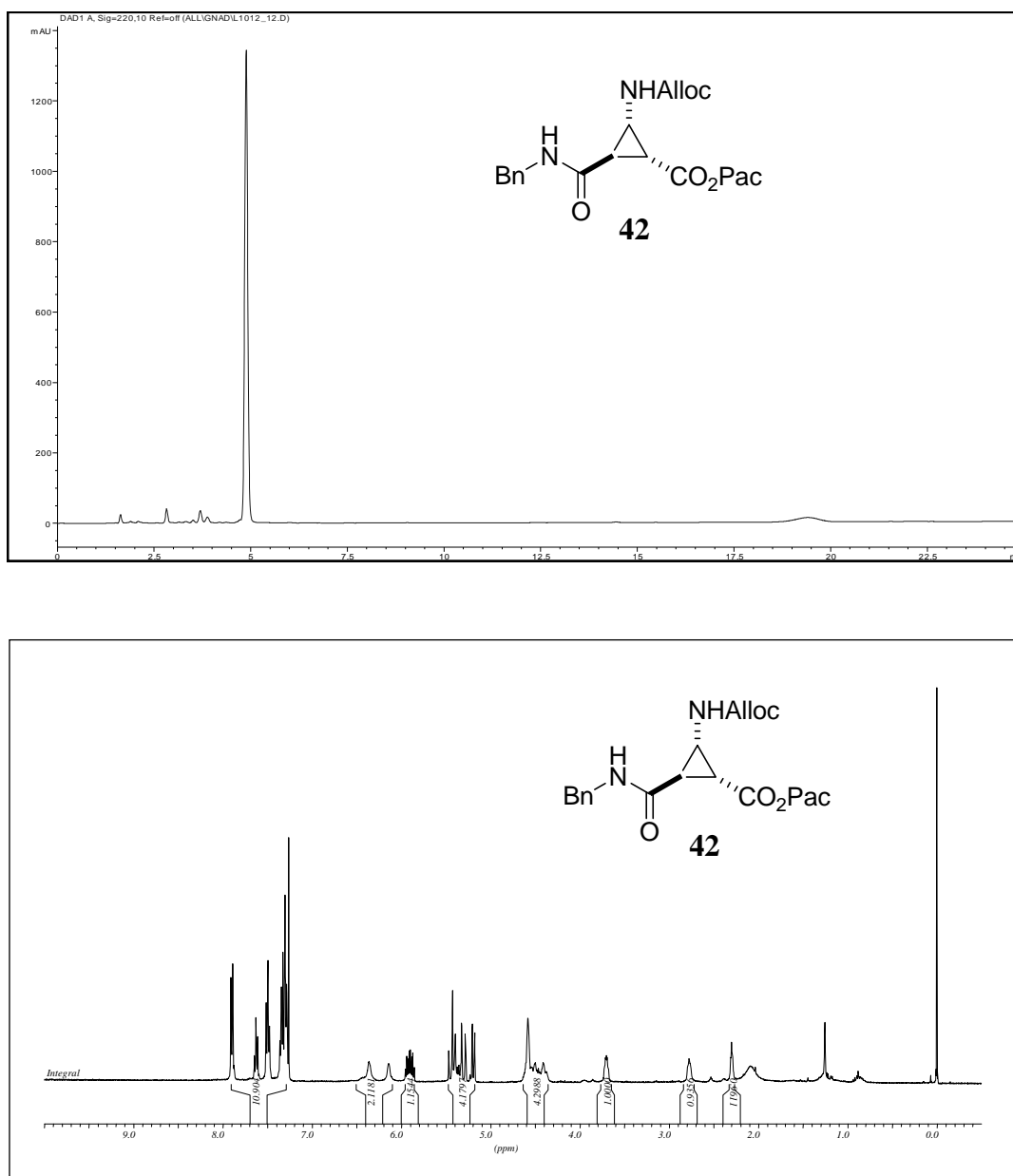
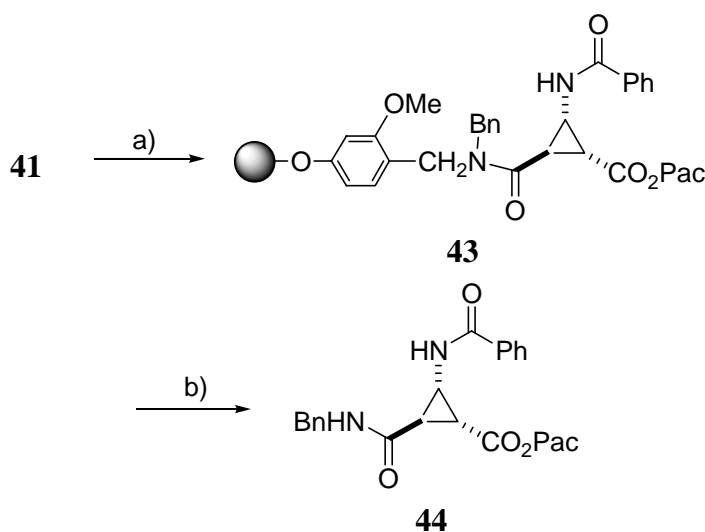


Abbildung 10. NMR und HPLC-Chromatogramm des Abpartungsproduktes **42**.

Unter Stickstoffatmosphäre wurden nun die verbleibenden zwei MikroKans mit einer Mischung aus der mit DIC und HOBt voraktivierten Benzoesäure und DABCO versetzt und 20 min gerührt, um eine homogene Verteilung der Reagenzien sicherzustellen. Erst dann wurde der Katalysator Palladiumtetratriphenylphosphin zur Entschützung auf einmal zugegeben.

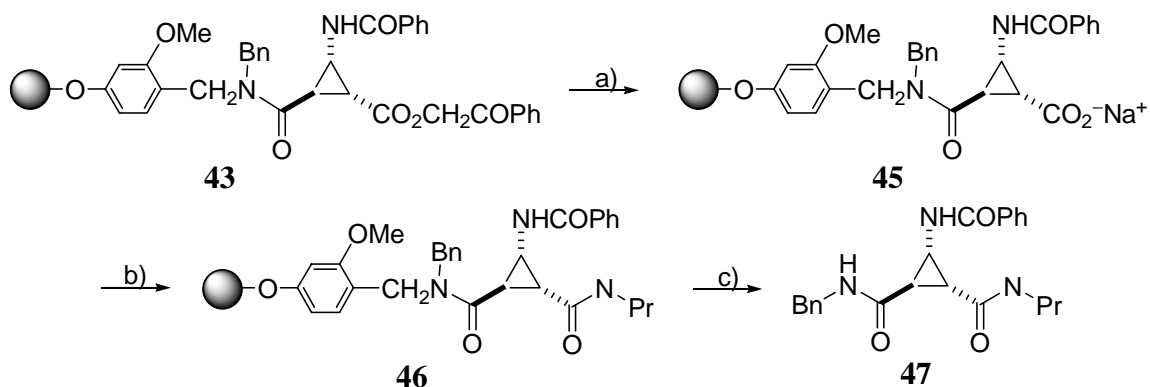
Das gewünschte Produkt **44** konnte nach Abspaltung in einer Ausbeute von 72 % bezüglich der reduktiven Aminierung und in 90 % Reinheit erhalten werden (Schema 10).



Reagenzien und Bedingungen: a) Benzoesäure (10.0 Äquiv.), DIC (10.0 Äquiv.), HOBt (10.0 Äquiv.), DABCO (20.0 Äquiv.), Palladiumtetratriphenylphosphin (0.4 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 12 h, r.t.; b) TFA/ CH_2Cl_2 (1:1), 20 min, r.t., 72 %.

Schema 10. Reaktionssequenz zur Entschützung der *N*-Alloc-Gruppe am Harz **41**, Kupplung mit Benzoesäure zu **43** und Abspaltung des β -ACC-Derivates **44**.

Der Phenacylester **43** im verbleibenden MikroKan wurde nun mit Natriumthiophenolat in DMF gespalten und das entstandene Carboxylat **45** nach Aktivierung durch DIC und HOBt mit Benzylamin gekuppelt. Das Produkt **47** konnte nach Abspaltung von der Festphase in einer 70 %igen Ausbeute bezüglich der reduktiven Aminierung und in 88 % Reinheit (HPLC) erhalten werden (Schema 11).



Reagenzien und Bedingungen: a) Natriumthiophenolat (10 Äquiv.), DMF, r.t., 3 h; b) DIC (10 Äquiv.), HOBt (10 Äquiv.), *n*-Propylamin (10 Äquiv.), CH₂Cl₂, 10 h, r.t.; c) TFA/CH₂Cl₂ (1:1), 20 min, r.t. 70 %.

Schema 11. Spaltung des Phenylesters **43** und Kupplung mit Propylamin zu **46** bzw. **47**.

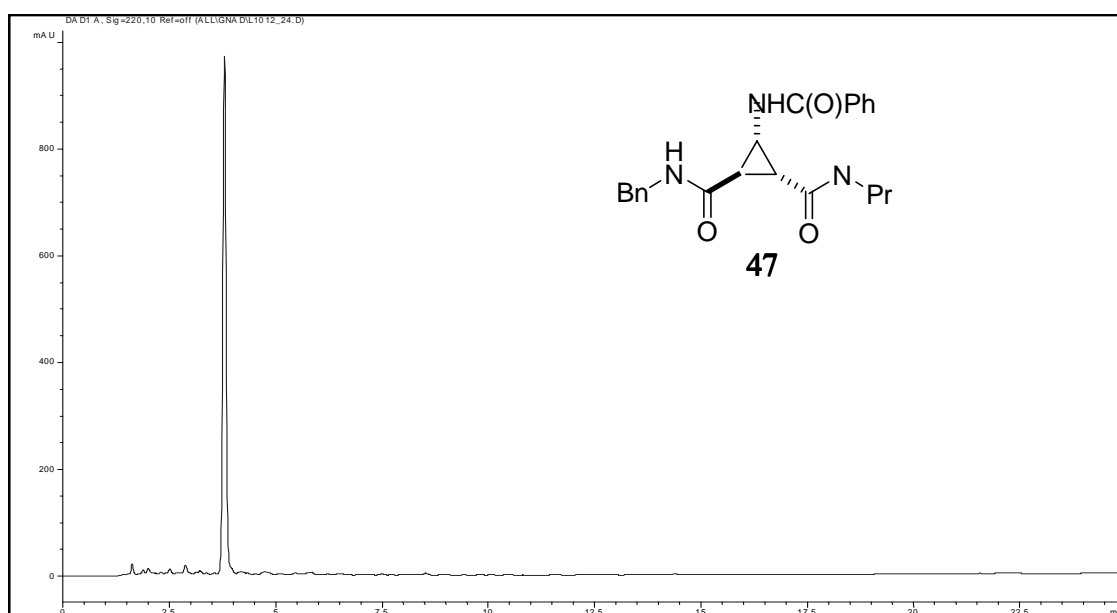


Abbildung 11a. HPLC-Chromatogramm des Abspaltungsproduktes **47**.

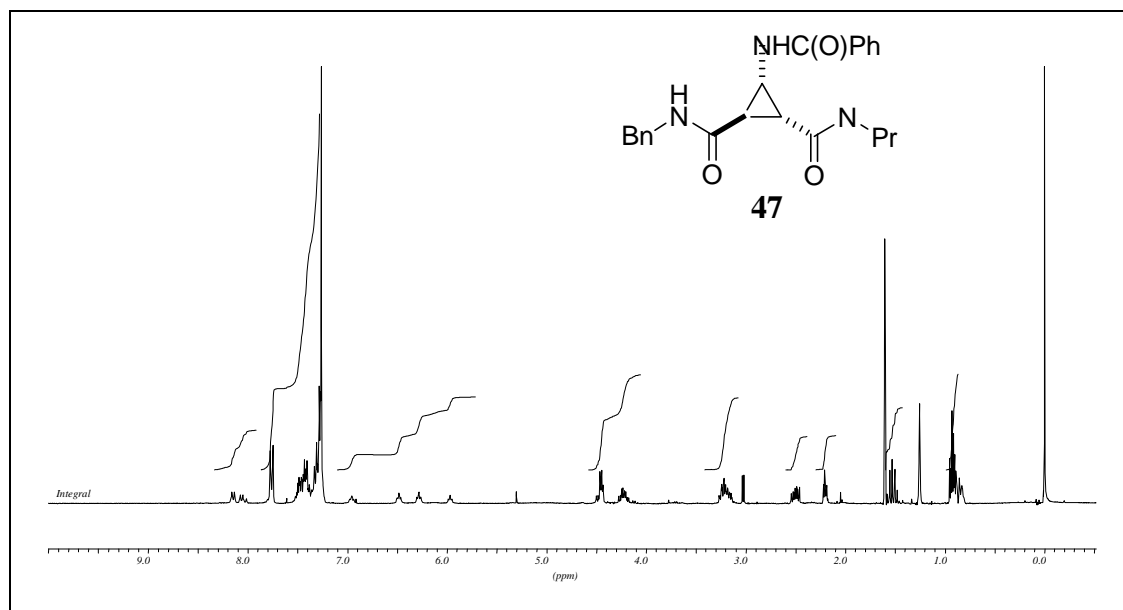


Abbildung 11b. NMR des Abspaltungsproduktes **47**.

Das Reaktionsprodukt **47** zeigte keine wesentlichen Verunreinigungen analog zu den Versuchen am losen Harz⁴⁸ (Abbildung 11). Diese Testsequenz bestätigt, dass die für das lose Harz ermittelten Bedingungen sehr gut auf die MikroKan-Synthese übertragbar sind.

Auf Grund der relativ aufwendigen Darstellung des Scaffolds **20** war es nun zudem von Interesse, die zur Acylierung des Harzes notwendigen Mengen zu minimieren. Daher wurden mehrere Acylierungen mit unterschiedlichen Äquivalenten und Konzentrationen des Scaffolds durchgeführt (Tabelle 2). Die Vollständigkeit der Reaktionen wurde jeweils vor der Abspaltung anhand einer kleinen Probe des Harzes mit Hilfe des Chloraniltests⁵⁵ überprüft.

Tabelle 2. Testreaktionen zur Minimierung der Scaffoldmenge bei 12 h Reaktionszeit.

Eintrag	Äquivalente	Konzentration	Reinheit (HPLC)	Chloraniltest
1	5	0.11 mol/L	90 %	—
2	3	0.09 mol/L	88 %	—
3	1.5	0.04 mol/L	63 %	+
4	3	0.04 mol/L	70 %	+

Es zeigte sich, dass 3 Äquivalente von **20** mit einer Konzentration von 0.09 mol/L zu vollständigem Umsatz bei 12 h Reaktionszeit ausreichten. Niedrigere Konzentrationen und

geringerer Überschuss führten durch eine zu langsame Reaktion zur Epimerisierung am Cyclopropanring und zu Ringöffnungsprodukten.

Dank dieser optimierten Bedingungen konnte eine Testbibliothek in MikroKans synthetisiert werden.

1.4 Synthese einer Bibliothek von 27 Verbindungen

Für diese Synthese wurden die MikroKans der Firma IRORI[®] mit den dazugehörigen Radiofrequenz-Tags und die Sortiersoftware der Firma Mimometics (Version 2.0) verwendet.

30 MikroKans wurden mit FMP-Harz (**31**) der Firma Polymer Laboratories (Beladung 1.6 mmol/g) und einem Radiofrequenz-Tag befüllt und fest verschlossen. Tabelle 3 zeigt die Bausteine, welche in den einzelnen Stufen verwendet wurden.

Tabelle 3. Verwendete Bausteine für die Bibliothekssynthese.

Eintrag	Reduktive Aminierung	N-Alloc-Kupplung	Amidkupplung
1	n-Propylamin	Benzoessäure	n-Propylamin
2	Benzylamin	Cyclohexansäure	Benzylamin
3	Cyclohexylamin	Pentansäure	Isopropylamin

Nach der reduktiven Aminierung wurde aus jedem der drei Reaktionsgefäße ein MikroKan entnommen und die Beladung bestimmt. Die Beladungen betrugen bei n-Propylamin 1.48 mmol/g (93 %), bei Benzylamin 1.56 mmol/g (98 %) und im Falle von Cyclohexylamin 1.49 mmol/g (94 %).

Danach wurden die verbleibenden 27 MikroKans in einem Reaktionsgefäß vereint und das Harz in DMF gequollen. Nach beendeter Scaffold-Kupplung wurden die MikroKans gründlich gewaschen. Dabei fanden gut und schlecht quellende Lösungsmittel abwechselnd Verwendung, um alle überschüssigen Reagenzien aus dem Harz und den MikroKans entfernen zu können. Anschließend wurden die Kans mit Hilfe der Radiofrequenz-Tags und der Sortiersoftware in drei Reaktionsgefäße mit Stickstoffhahn aufgeteilt und nach Quellen in trockenem Dichlormethan parallel mit den drei verschiedenen Carbonsäuren umgesetzt. Nach gründlichem Waschen wurden die MikroKans mit Hilfe des Computers wieder neu in drei Reaktionsgefäße sortiert. Nach Quellen in trockenem DMF wurde der Phenacylester mit

Natriumthiophenolat gespalten, die freie Carbonsäure nach gründlichem Waschen mit DIC und HOBt aktiviert und mit drei Aminen in Parallelsynthese umgesetzt. Zum Abschluss der Synthese wurden die MikoKans in 96-Well-Plates aussortiert und die Produkte mit TFA in Dichlormethan (50 %ig) einzeln von der Festphase abgespalten.

Da die Kans beim Absaugen der Reaktions- und Waschlösungen durch eine Fritte auch übereinander zu liegen kommen, bleibt in ihnen zum Teil Lösung zurück. Im Gegensatz zur Synthese mit einzelnen Kans kann dies dazu führen, dass sich Verunreinigungen am Harz festsetzen.

Der größte Teil der Verunreinigungen entsteht, wie Testversuche zeigten, durch partielle Ablösung von Material der Kans. Diese bestehen aus Polypropylen, das zwar chemisch inert, aber in Dichlormethan, THF und DMF nur bedingt stabil ist. Ein geringeres Problem ist die Verunreinigung mit Reagenzien. Zu diesen Verunreinigungen kommt es nur, wenn diese durch das Waschen nicht effektiv beseitigt wurden, was zum Beispiel durch in den MikroKans verfangene Luftblasen geschehen kann.

Weitere Verunreinigungen ergeben sich aus dem Linker, der vom polymeren Trägermaterial unter den Abspaltungsbedingungen teilweise freigesetzt wird. Dies ist durch eine rötliche Verfärbung der Abspaltungslösung und der Produkte erkennbar.

Die erhaltenen Ausbeuten und Reinheiten (HPLC) der Bibliothekssynthese sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 4. Ausbeuten und Reinheiten der Produkte **34a** - **34zz**.

Eintrag	Verbindung	R1	R2	R3	Reinheit	Ausbeute ^{a)}
1	34a	<i>n</i> -Pr	Ph	<i>n</i> -Pr	71 %	12 %
2	34b	<i>n</i> -Pr	Ph	Bn	75 %	13 %
3	34c	<i>n</i> -Pr	Ph	<i>i</i> -Pr	73 %	24 %
4	34d	<i>n</i> -Pr	Cy	<i>n</i> -Pr	71 %	16 %
5	34e	<i>n</i> -Pr	Cy	Bn	80 %	23 %
6	34f	<i>n</i> -Pr	Cy	<i>i</i> -Pr	71 %	48 %
7	34g	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Pr	72 %	12 %
8	34h	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	Bn	88 %	21 %
9	34i	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	81 %	30 %

Eintrag	Verbindung	R1	R2	R3	Reinheit	Ausbeute ^{a)}
10	34j	Bn	Ph	<i>n</i> -Pr	88 %	69 % ^{b)}
11	34k	Bn	Ph	Bn	88 %	16 %
12	34l	Bn	Ph	<i>i</i> -Pr	77 %	17 %
13	34m	Bn	Cy	<i>n</i> -Pr	75 %	17 %
14	34n	Bn	Cy	Bn	72 %	22 %
15	34o	Bn	Cy	<i>i</i> -Pr	78 %	20 %
16	34p	Bn	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Pr	74 %	10 %
17	34q	Bn	<i>n</i> -Bu	Bn	90 %	27 %
18	34r	Bn	<i>n</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	80 %	34 %
19	34s	Cy	Ph	<i>n</i> -Pr	79 %	31 %
20	34t	Cy	Ph	Bn	82 %	70 %
21	34u	Cy	Ph	<i>i</i> -Pr	79 %	69 %
22	34v	Cy	Cy	<i>n</i> -Pr	72 %	79 %
23	34w	Cy	Cy	Bn	65 %	80 %
24	34x	Cy	Cy	<i>i</i> -Pr	69 %	78 %
25	34y	Cy	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Pr	88 %	72 %
26	34z	Cy	<i>n</i> -Bu	Bn	88 %	78 %
27	34zz	Cy	<i>n</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	85 %	71 %

a) Ausbeuten bezüglich der Beladung nach der reduktiven Aminierung. Die teilweise geringen Ausbeuten beruhen auf dem Verlust von Harz während der Synthese.

b) In der Bibliothek konnte diese Verbindung nicht isoliert werden, und wurde im Anschluss in einem MikroKan nachsynthetisiert.

1.5 Versuch der Optimierung der Bibliothekssynthese für NanoKans

Die Synthese in MikroKans hat den Vorteil, dass relativ große Substanzmengen im Split-und-mix-Verfahren erhalten werden können. Ein Nachteil aber entsteht, wenn die Reagenzien in großen Mengen benötigt werden. Verwendet man weniger Harz, so ist dennoch viel Lösungsvolumen nötig, um alle Kans zu bedecken. Da die Reaktionen an der festen Phase auch stark von der Konzentration der Reagenzien in der Mischung abhängen, werden trotzdem größere Mengen an Reagenzien benötigt (vgl. Kapitel 1.3, Tabelle 2, Einträge 2 und 4). Um eine größere Substanzvielfalt (10000 bis 100000) zu erhalten, ohne jedoch zu große Mengen an Reagenzien zu verbrauchen, bietet es sich an, auf NanoKans umzusteigen.⁵⁶ Diese

bestehen aus chemisch inertem ETFE (Polyethylentetrafluorethylen) und fassen max. 8 mg Harz (Abbildung 12).



Abbildung 12. Größenvergleich von Mikro- und NanoKans.

NanoKans sind für Radiofrequenz-Tags zu klein. Ihre Codierung erfolgt durch einen zweidimensionalen Barcode auf dem Keramikdeckel, der mit speziellen Scannern ausgelesen werden kann. Da die Universität Regensburg nicht über die technische Ausstattung für die Arbeit mit NanoKans verfügt, wurde dieser Teil der Arbeit bei der Firma Selectide (Aventis) in Tucson/Arizona (USA) durchgeführt.

Die reduktive Aminierung und die Scaffold-Kupplung konnten problemlos von MikroKans auf NanoKans übertragen werden. Die Reinheiten sanken jedoch auf 70 – 80 %. Der Hauptbestandteil der Verunreinigungen konnte auf HOBt zurückgeführt werden, welches nicht ausgewaschen worden war. Wurden die NanoKans mit Essigsäure in DMF (30 %ig) gewaschen, konnte HOBt nahezu vollständig entfernt werden.

Probleme verursachten jedoch die *N*-Alloc-Kupplung und die Spaltung des Phenacylesters. Trotz einer höheren Konzentration der Kupplungsreagenzien konnten bei der *in situ* Entschützung und Kupplung keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt werden. Die Reinheiten (HPLC) der Produkte nach Abspaltung lagen weit unter 50 %. Die HPLC-Chromatogramme zeigten eine Reihe von Nebenprodukten, die nach HPLC-MS vor allem auf Ringöffnung zurückzuführen waren. Liegt die aktivierte Carbonsäure zur Acylierung nicht in ausreichender Menge in der Umgebung des Harzes vor, kommt es bei der Entschützung der *N*-Alloc-Gruppe von **41** zur Bildung des freien Amins am Cyclopropanring, welcher durch die Donor-Akzeptor Substitution sofort der Ringöffnung unterliegt (Abbildung 13).

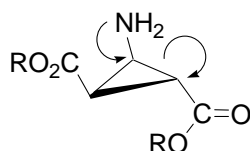
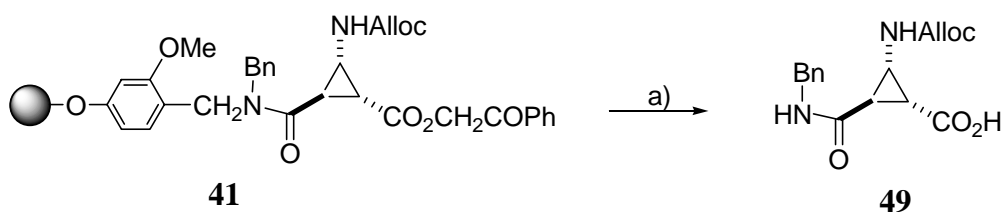


Abbildung 13. Ringöffnung am Cyclopropan.

Grund für die unzureichende Konzentration der aktivierten Carbonsäure könnte die schlechtere Diffusion der Lösung durch die Membrane der NanoKans sein. Das Verhältnis der Membranoberfläche zur Menge des Harzes beträgt bei den NanoKans im Vergleich zu den MikroKans nur ein Achtel. Ein weiteres Problem stellen die Luftblasen dar, die sich aus NanoKans nur sehr schwer entfernen lassen.

Ähnliche Probleme traten bei der Phenacylesterspaltung auf. Wurde diese mit Natriumthiophenolat durchgeführt, trat am Cyclopropanring Epimerisierung mit einem Anteil von > 35 % auf. Die Epimerisierung konnte durch Zugabe von 10 % Thiophenol und Verkürzung der Reaktionszeit auf ca. 10 % gesenkt werden. Unter diesen Bedingungen verlief die Esterspaltung jedoch nicht vollständig. Um dieses Problem zu umgehen, wurde versucht, den Phenacylester **41** durch Umsetzung mit TBAF unter sehr milden Bedingungen bei Raumtemperatur zu spalten (Schema 12).⁵⁷



Reagenzien und Bedingungen: a) *i*) TBAF (4–12 Äquiv.), DMF, r.t., 10–30 min; *ii*) waschen mit Essigsäure in DMF (30 %), r.t.

Schema 12. Spaltung des Phenacylesters **41** mit TBAF.

Diese Methode erwies sich jedoch als ungeeignet, da die Produkte **49** zum größten Teil bereits durch TBAF vom Harz **41** abgespalten wurden.

Es war somit nicht möglich, die Synthese in NanoKans in zufriedenstellenden Reinheiten durchzuführen. Eine Testbibliothek in MikroKans jedoch konnte, wie in Kapitel 1.3 und 1.4 gezeigt, in guten Reinheiten unter leicht automatisierbaren Bedingungen synthetisiert werden, wodurch die Synthese von größeren Bibliotheken mit bis zu 1000 Verbindungen möglich ist.

2. Weiterführende Untersuchungen zur Verstärkung von H-Brücken im optisch angeregten Zustand an β -Aminocyclopropancarbonsäureamiden

2.1 Allgemeines

Der Photoelektronentransfer (PET) ist eine der meisten untersuchten chemischen Reaktionen.⁵⁸ Neben dem Fortschritt von technischen Prozessen (Herstellung von Photodioden und Transistoren, Informationstechnologie, Photopolymerisation) und dem Verständnis wichtiger photobiologischer Prozesse profitieren auch die organische und anorganische chemische Synthese von den grundlegenden Untersuchungen von photoinduziertem Elektronentransfer.⁵⁹ Seit den 50er Jahren gewann intramolekularer Elektronen Transfer für Naturwissenschaften und chemische Technologie zunehmend an Bedeutung.⁶⁰

Photoinduzierte Elektronentransferprozesse an Peptiden und Proteinen wurden bisher nur wenig untersucht. Doch die Möglichkeit, in manchen Fällen ihre Struktur gezielt einstellen zu können, macht Peptide zu einer äußerst interessanten Substanzklasse für derartige Arbeiten.⁶¹

Wurpel et al. etwa folgerten aus ihren Beobachtungen von PET an peptidbasierenden Rotaxanen die Verstärkung von Wasserstoffbrückenbindungen im angeregten Zustand.⁶² Bei verschiedenen Wellenlängen wurden Fluoreszenzabklingkurven der Moleküle gemessen. Das Rückgrat **50** des Rotaxans **51** war dabei von einem Anthracenkern, welcher in 9-Position eine Carbonylfunktion trug, verschlossen. In der Achse des Rückgrates **50** befanden sich zwei Amidgruppen. Der Ring des Rotaxans **51** wurde durch eine Polyamidstruktur gebildet, welche über Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Rückgrat in Wechselwirkung treten konnte (Abbildung 14).

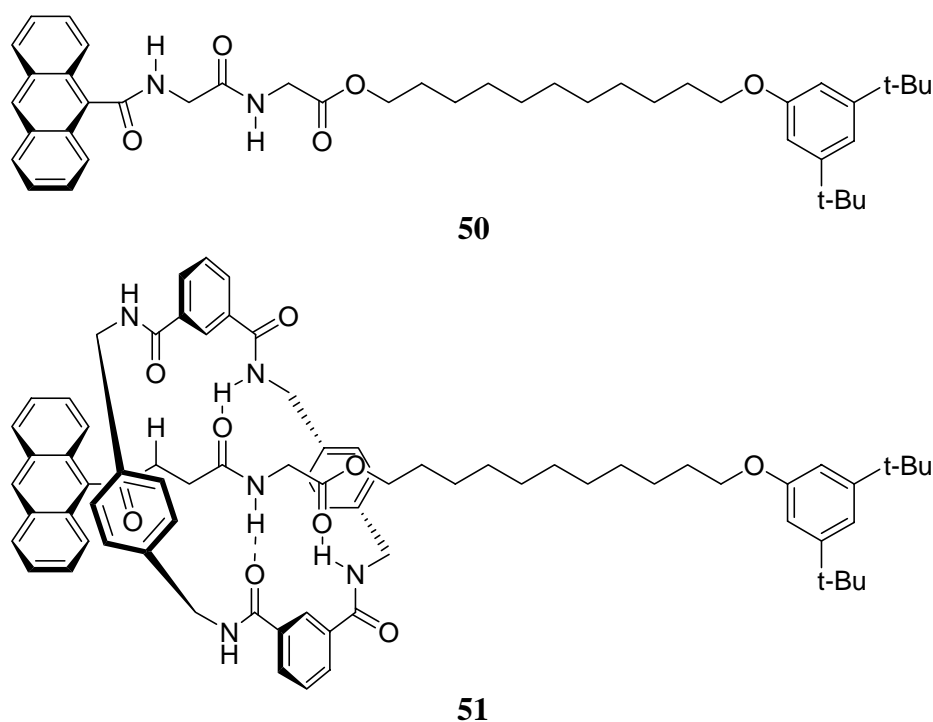


Abbildung 14. Das Polyamidrotaxan **51**, welches das Rückgrat **50** enthält.

Die Analyse der Fluoreszenzabklingkurven bei verschiedenen Wellenlängen ließ die Bildung einer neuen Spezies im Verlauf der optischen Anregung erkennen. Die Ausbildung von H-Brücken zur Carbonylgruppe an der Anthraceneinheit bewirkte eine Verschiebung des Polyamidringes im angeregten Zustand näher zum Anthracenkern. Dieser Prozess lief im Nanosekundenbereich ab. Da die H-Brücken zum Carbonylsauerstoffatom des Anthracenkernes im Grundzustand jedoch inaktiv waren, folgerten die Autoren die Verstärkung von Wasserstoffbrücken durch optische Anregung.

Im Vorfeld der vorliegenden Arbeit wurden durch Photoelektronentransferuntersuchungen an *cis*- bzw. *trans*- Donor-Akzeptor-substituierten β -Aminocyclopropancarbonsäureamiden (Abbildung 15) festgestellt, dass im Falle einer *cis*-Positionierung der chromophoren Substituenten die Lebensdauer des angeregten Zustandes größer war als im Falle einer *trans*-Positionierung.⁶³ Im Falle des Derivates **55** konnte gar kein Elektronentransfer beobachtet werden.

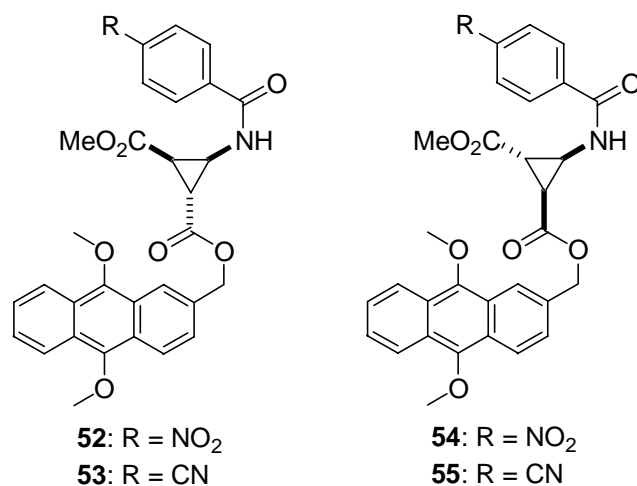
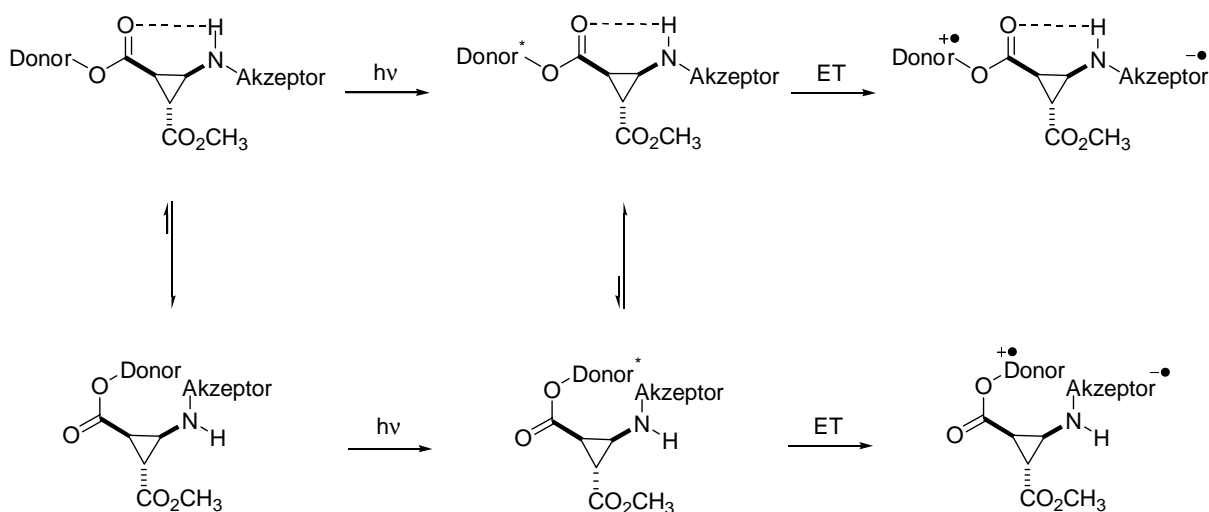


Abbildung 15. Die untersuchten Bichromophore **52-55**.

Die Elektronentransferrate ist abhängig von der Art der Substituenten, d. h. abhängig von der freien Energie ΔG für den Elektronentransfer, und vom Abstand der Substituenten zueinander.⁶⁴ Da die freien Energien für die jeweiligen *cis*- und *trans*-Verbindungen identisch waren, musste die unterschiedliche Abklingdauer auf unterschiedliche Donor-Akzeptor-Abstände zurückzuführen sein. Die Geometrie der Moleküle ließ die Vermutung zu, dass der Abstand im Grundzustand bei den *trans*-Verbindungen **52** bzw. **53** größer sei als bei den *cis*-Verbindungen **54** bzw. **55**. Die gemessenen Elektronentransferraten legten jedoch nahe, dass bei den *cis*-Verbindungen der größere Donor-Akzeptor-Abstand vorlag. Hieraus folgte man eine Veränderung der Geometrie der Moleküle auf Grund der Anregung (Schema 13).



Schema 13: Postuliertes Reaktionsschema für die *cis*-Verbindungen.

IR-Messungen und PM3-Berechnungen bestätigten eine nur geringe Ausbildung von Wasserstoffbrücken im Grundzustand bei den *cis*-Derivaten **52** und **53**, so dass eine Verstärkung der Wasserstoffbrücken im angeregten Zustand erfolgen müsste. Dies wäre gleichbedeutend mit einer, durch optische Anregung erhöhten Fähigkeit des Carbonylsauerstoffs an der Anthraceneinheit als H-Brücken-Donor aufzutreten. Die Gesamtelektronendichte des Anthracensystems bleibt dabei zwar unverändert, jedoch nicht die Elektronenverteilung an den einzelnen Knoten. Somit wäre ein verstärkter induktiver Effekt auf den Carbonylsauerstoff denkbar, welcher dessen verbesserte Eigenschaften als H-Brücken-Donor bewirken würde.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten nun versucht werden, diese Überlegungen durch Darstellung und Untersuchung geeigneter β -ACC Derivate zu untermauern. Die Synthesen sollten im Arbeitskreis von Prof. Dr. O. Reiser durchgeführt werden und die Untersuchungen zur zeitaufgelösten Fluoreszenzspektroskopie dann im Arbeitskreis von Prof. Dr. H.-G. Löhmannsröben erfolgen.

2.2 Synthese doppelt geschützter β -ACC Derivate

Zunächst wurden die Derivate **57** bis **60** für Photoelektronentransfermessungen synthetisiert. Diese Moleküle besitzen auf Grund des doppelt geschützten Stickstoffes keine Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken. Ein Vergleich der Abklingkurven sollte zeigen, ob, wie oben angenommen, beim doppelt geschützten Derivat nun eine schnellere Relaxation des angeregten Zustands erfolgt und Elektronentransfer beobachtet werden kann.

Dazu wurde ausgehend von cyclopropaniertem *N*-Boc-Pyrrol **16** nach ozonolytischer Spaltung der Doppelbindung und dehydratisierender Aufarbeitung mit Triethylamin und Essigsäureanhydrid nach *Bubert*³³ die entstandene Carbonsäure **15** mit (9,10-Dimethoxy-anthracen-2-yl)-methanol in 79 % Ausbeute zu **56** verestert.

Wie durch frühere Arbeiten der Gruppe *Reiser* gezeigt werden konnte, reicht die Reaktivität des Boc-geschützten Amidstickstoffs nicht aus, um mit Säurechloriden unter DMAP-Katalyse zu reagieren.⁶⁵ Somit konnte nicht der direkte Weg zu den Derivaten **57** und **59** verfolgt, sondern es musste hier der Umweg über die Umschüttung zu **54** bzw. **55** gewählt werden.

Die Entschüttung des Amins erfolgte mit Chlorwasserstoff-gesättigtem Ethylacetat. Das intermediär erhaltene Hydrochlorid wurde mit *p*-Cyanobenzoessäurechlorid bzw. *p*-Nitrobenzoessäurechlorid und Pyridin umgesetzt. Man erhielt **54** und **55** in guten Ausbeuten und setzte diese zur weiteren Schüttung des Amidprotons mit Bocanhydrid und DMAP um. Man erhielt die Produkte auf Grund von Epimerisierung am Stickstoffzentrum jeweils als Mischung

an der Deaktivierung des angeregten Zustandes beteiligt, addieren sich die einzelnen Beiträge zu einer Gesamtabklingrate:

$$-\frac{\partial I_{Fl}}{\partial t} \propto A_1 e^{-k_1 t} + A_2 e^{-k_2 t} + A_3 e^{-k_3 t} \quad (\text{II})$$

Daraus resultiert eine Abklingkurve, die sich aus mehreren Exponentialfunktionen zusammensetzt. Der Vorfaktor A_n gibt den relativen, prozentualen Anteil an, den der jeweilige Prozess zum Gesamtabklingverhalten beiträgt. Ein eventueller Elektronentransfer kann somit nicht direkt, sondern nur indirekt über seinen Einfluss auf die Fluoreszenzabklingkurve untersucht werden. Durch eine mathematische Analyse der Kurvenform können die einzelnen Geschwindigkeitskonstanten k_n und die zugehörigen relativen Beiträge A_n ermittelt werden. Prozesse, deren Geschwindigkeitskonstanten im Rahmen der Messgenauigkeit einen zu geringen Größenunterschied aufweisen, lassen sich nicht als getrennte Vorgänge identifizieren. Man erhält für Prozesse mit sehr ähnlichen Geschwindigkeitskonstanten nur eine mittlere Reaktionsrate und nur einen relativen Gesamtbeitrag, der sich additiv aus den beiden Einzelprozessen ergibt. Somit ist die Aussagekraft der Prozentzahlen der relativen Beiträge A_n beschränkt. Für eine Interpretation des physikalischen Geschehens sind die absoluten Größen der Geschwindigkeitskonstanten und damit die Halbwertszeiten τ_n von größerer Bedeutung.

Der Vergleich der Fluoreszenzabklingkurven der p-Nitrobenzoyl substituierten Derivate **57** und **58** mit denen der früher vermessenen Substanzen **52** und **54** zeigt keinen aussagekräftigen Unterschied. Alle Derivate weisen multiexponentielle Abklingkurven auf, welche sowohl Fluoreszenz- als auch Elektronentransfer-Anteile enthalten.

Dies ist wohl darauf zurückzuführen, dass ΔG für den Elektronentransfer bei den p-Nitrobenzoyl-substituierten Derivaten **57** und **58** auf Grund des besseren Akzeptors größer ist als bei den p-Cyanobenzoyl-substituierten Derivaten **53** und **55**, was den Elektronentransfer bei ersteren begünstigt (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5. Die Werte der Freien Energien für den Elektronentransfer der Verbindungen **52** bis **55**.

Eintrag	Verbindung	ΔG (eV)
1	52	-1.0
2	54	-1.0
3	53	-0.3
4	55	-0.3

Bei den p-Cyanobenzoyl-substituierten Derivaten **59** und **60** zeigt sich ein differenzierteres Bild. Erwartungsgemäß weist auch die Abklingkurve des *trans*-p-Cyanobenzoyl-substituierten Derivates **60** kein abweichendes Relaxationsverhalten zu **53** auf. Sowohl bei **53** als auch bei **60** ist eine multiexponentielles Abklingverhalten zu beobachten (Tabelle 6, Eintrag 1 und 4). Dagegen weist die Fluoreszenzabklingkurve des Derivates **59** im Vergleich zum monoexponentiellen Verlauf des Graphen der analogen Verbindung **55** einen deutliche biexponentiellen Verlauf auf (Abbildung 16, Tabelle 6, Eintrag 2 und 3).

Tabelle 6. Zusammenfassung der Ergebnisse aus der zeitaufgelösten Spektroskopie. Die Halbwertszeit, die auf den Elektronentransfer zurückgeht, ist dabei mit τ_1 , diejenige die von der Fluoreszenz herrührt, mit τ_3 bezeichnet. Beiträge ungeklärter Herkunft sind unter τ_2 aufgeführt.

Eintrag	Verbindung	Lösungsmittel	τ_1 (ns)	τ_2 (ns)	τ_3 (ns)
1	53	Toluol	3.9	1.2	14.0
2	55	Toluol	-	-	14.4
3	59	Toluol	1.4	13.5	-
4	60	Toluol	0.7	3.0	6.1

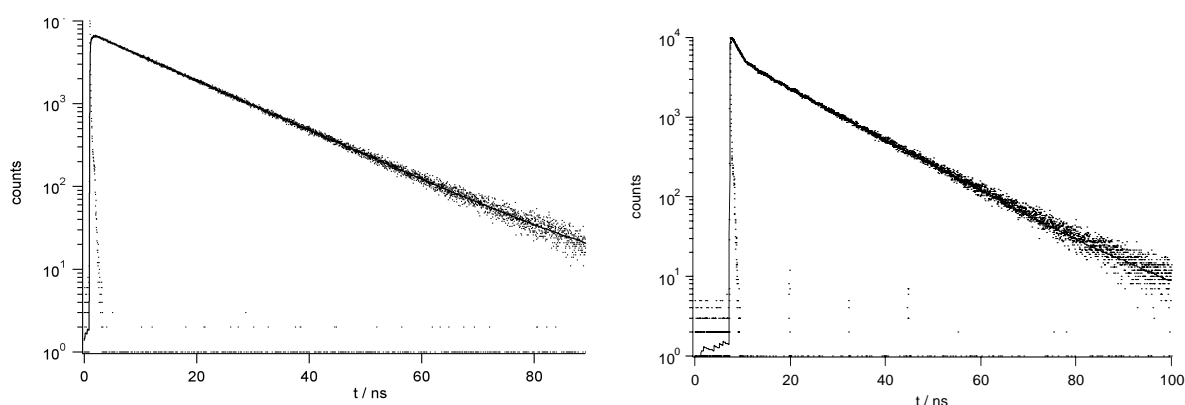


Abbildung 16. Abklingkurven der Verbindungen **55** (links) und **59** (rechts) in Toluol unter anaeroben Bedingungen.

Das Derivat **59**, bei dem die Ausbildung der Wasserstoffbrücke verhindert ist, zeigt demnach in der zeitaufgelösten Fluoreszenzspektroskopie Beiträge im Abklingverhalten, die vom Elektronentransfer herrühren. Die Vermutung, dass in Verbindung **55** durch Verstärkung der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung im angeregten Zustand der photoinduzierte intramolekulare Elektronentransfer unterdrückt wird, konnte somit durch diese Ergebnisse, gestützt durch die früheren PM3-Berechnungen, untermauert werden.

3. Synthese von Dipeptiden zum Einbau in das NPY

3.1 Hintergrund

Beim Neuropeptid Y (NPY) (**61**) handelt es sich um eines der am häufigsten in zentralem und peripherem Nervensystem von Säugetieren vorkommenden Neuropeptide, wobei es sich in besonders hohen Konzentrationen im Gehirn, insbesondere in den kortikalen Bereichen, in Hippocampus und Hypothalamus, findet. Zur Familie der pankreatischen Polypeptide gehörig setzt es sich aus 36 Aminosäuren zusammen und besitzt außerdem einen amidierten C-Terminus. Das NPY ist für die Steuerung zahlreicher biologischer Prozesse verantwortlich, wie z. B. für die Stimulation der Nahrungsaufnahme, die Gefäßerweiterung und die Regelung der Neurotransmitterausschüttung.⁶⁶ Da diese Prozesse durch wenigstens fünf unterschiedliche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (Y₁, Y₂, Y₄, Y₅ und Y₆) vermittelt werden, zu denen das NPY eine subnanomolare (Y₁, Y₂, Y₅) bzw. nanomolare (Y₄) Affinität besitzt,⁶⁷ bereitet es Schwierigkeiten, die physiologische Rolle eines einzelnen Rezeptors zu erfassen. Für die Entwicklung neuer Subtype-selektiver Liganden ist es daher notwendig, die biologisch aktiven Konformationen eines jeden Rezeptors zu kennen. Durch Austausch einzelner Aminosäuren stellten *Beck-Sickinger* et al. fest, dass besonders die C-terminale Sequenz der letzten fünf Aminosäuren (32-36) für die Bindung an alle Y-Rezeptoren verantwortlich ist (Abbildung 17).⁶⁸

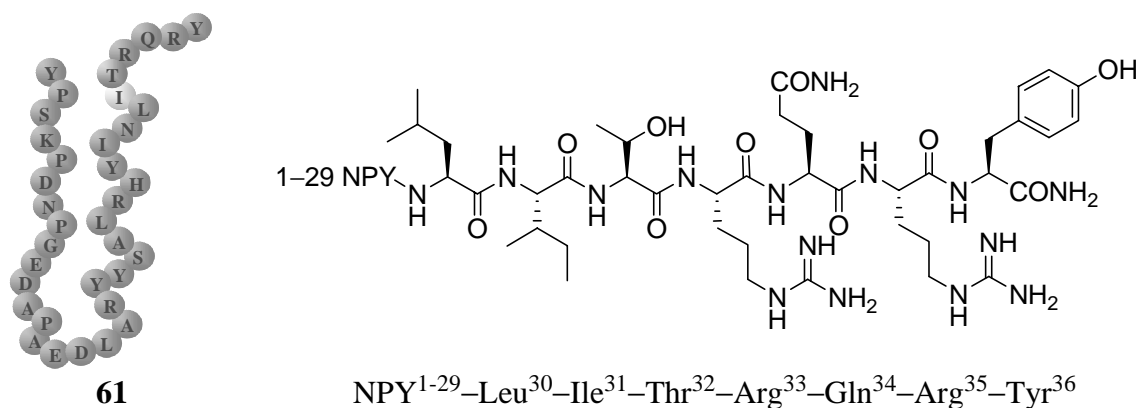


Abbildung 17. NPY (**61**) und dessen C-Terminus.

Man vermutet, dass unterschiedliche Sekundärstrukturen des C-Terminus für die Rezeptor-Subtype-Selektivität verantwortlich sind, jedoch konnte auf Grund der hohen Flexibilität bis

zum gegenwärtigen Zeitpunkt diesem Teil des Moleküls keine eindeutige Struktur zugeordnet werden.

Eine höhere Selektivität und Affinität für einzelne Y-Rezeptoren können durch konformative Einschränkungen des Moleküls erreicht werden. So konnten *Beck-Sickinger et al.* durch Austausch des Ile³¹ gegen Alanin und des Thr³² gegen die konformativ eingeschränkte Aminoisobuttersäure (Aib), zum ersten Mal einen selektiven Agonisten, [Ala³¹, Aib³²]-NPY, mit nanomolarer Affinität für den Y₅-Rezeptor synthetisieren.⁶⁹ Die durchgeführte Substitution der Aminosäuren in den Positionen 31 und 32 des NPY bewirkte eine Konformationsänderung im C-terminalen Bereich des Peptids. Das natürliche NPY besitzt im Bereich der Aminosäuren 28-31 eine α -Helix, die sich bis zum C-Terminus fortsetzt. Beim [Ala³¹, Aib³²]-NPY trat in diesem Bereich ein 3_{10} -helikaler Turn auf, gefolgt von einer ungeordneten Struktur zum C-Terminus.

Wurden die Positionen 31 und 34 des natürlichen NPY durch Leucin und Prolin ersetzt, konnten ähnliche Resultate erzielt werden. Das ([Leu³¹, Pro³⁴]-NPY) hat jedoch den Nachteil, die gleiche Bindungsaffinität zum Y₁- und Y₅- Rezeptor zu besitzen.⁷⁰

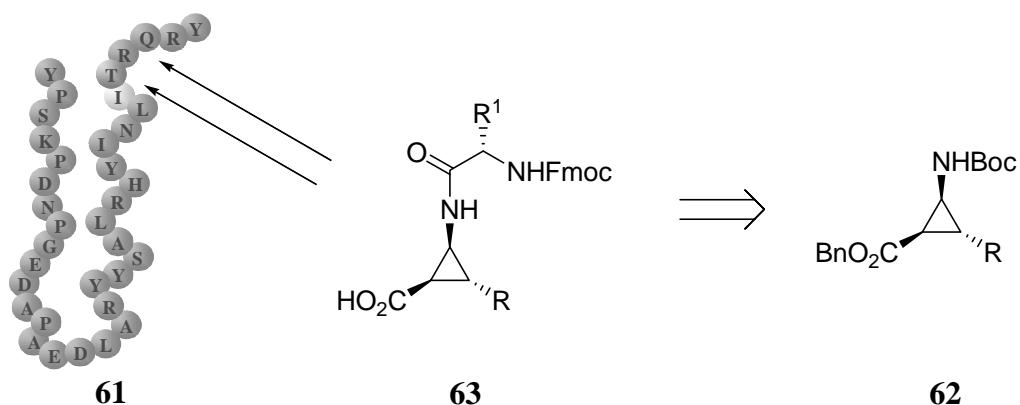
Aufbauend auf diesen Ergebnissen konnten durch die Substitution des Ile³¹ durch Arginin und den Einbau des konformativ eingeschränkten *cis*- β -ACC-Derivates **15** in den Positionen 32 und 34 die kürzesten linearen NPY-analogen Peptide **18** und **19** mit hoher Subtype-Selektivität zum Y₁-Rezeptor synthetisiert werden (vgl. Einleitung, Abbildung 8). Konformationsanalysen zur Struktur dieser NPY-Analoga sind Gegenstand aktueller Untersuchungen.⁷¹

Das in diesen Peptiden eingesetzte *cis*- β -ACC-Derivat **15** besitzt jedoch nur eine Methylester-Seitenkette. Um die Affinität weiter zu erhöhen und die Selektivität u.U. noch zu verbessern, stellte sich nun die Aufgabe, kupplungsfähige β -ACC-Derivate mit den entsprechenden Glutamin- und Threonin- Seitenketten zu synthetisieren, die in das NPY in den Positionen 34 bzw. 32 eingebaut werden können. Auf Grund der hohen Bedeutung der Argininreste im C-terminalen Bereich des NPY,⁶⁷ sollte zudem versucht werden, ein geeignetes kupplungsfähiges β -ACC-Derivat mit entsprechender Argininseitenkette zu synthetisieren.

Die Synthesen der bisherigen NPY-Analoga wurden mit multipler Festphasentechnik unter Verwendung der Fmoc/*tert*-Bu-Schutzgruppenstrategie und HOBt/HBTU als Aktivierungsreagenzien durchgeführt. Die Abspaltung der Peptide vom Harz erfolgte dann unter sauren Bedingungen mit Trifluoressigsäure in Anwesenheit von geeigneten Scavengern.

Für die N-terminale Kupplung der β -ACC-Derivate **62** mit Aminosäuren war zunächst die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit trockenem HCl-gesättigten Ethylacetat notwendig. Die

Säurelabilität des Harzes erforderte daher die Synthese von Dipeptiden des Typs Fmoc-Xxx-*cis*- β -ACC-OH (**63**). Die Kupplung von **62** mit am N-Terminus Fmoc-geschützten Aminosäuren und anschließende Entschützung des Benzylesters sollte Dipeptide der allgemeinen Formel Fmoc-Xxx-*cis*- β -ACC-OH (**63**) liefern, die unter Verwendung der Fmoc/*tert*-Bu-Schutzgruppenstrategie dann in das NPY eingebaut werden könnten. (Schema 15).



Schema 15. Retrosynthetische Analyse für das Fmoc-Xxx-*cis*- β -ACC-OH (**63**) ($R^1 = \alpha$ -Aminosäureseitenkette) zum Einbau in das NPY (**61**).

Die Synthesen der Dipeptide sollten im Arbeitskreis von Prof. Dr. O. Reiser durchgeführt werden und deren Einbau in das NPY dann im Arbeitskreis von Prof. Dr. A. Beck-Sickinger erfolgen.

3.2 Synthese der Dipeptide Fmoc-Xxx- β -ACC-OH (**63**)

3.2.1 Synthese der α -Aminosäureanaloge

Versuche zur Darstellung eines Threoninanalogs waren schon in früheren Arbeiten erfolglos geblieben.^{35b)} Auf Grund der strukturellen Ähnlichkeit von Threonin (**64**) und Serin (**65**), sollte jedoch auf das von *Beumer* synthetisierte *cis*-cyclo-Homoserinderivat (**66**) zurückgegriffen werden (Abbildung 18).³⁵

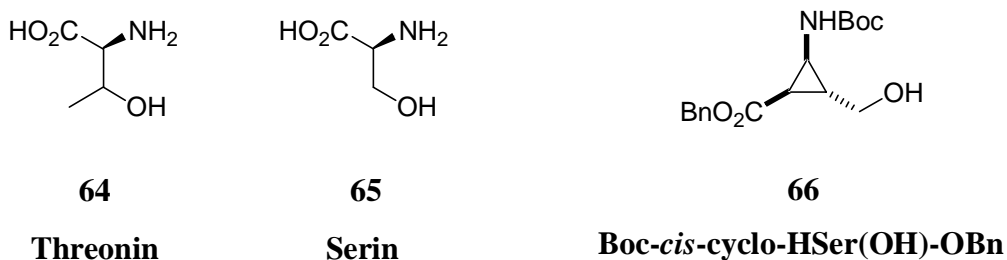
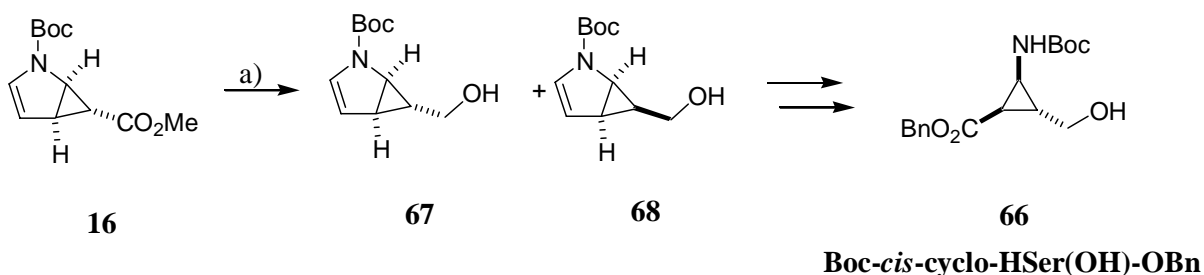


Abbildung 18. Die Aminosäuren Threonin, Serin und das cyclo-Homoserinderivat **66**.

Den ersten Schritt der von *Beumer* entwickelten Synthese von **66** bildet die Reduktion des Methylesters **16**, welcher zu einem nur schlecht zu trennenden Diastereomergemisch **67** und **68** führt (Schema 16). Da das Verhältnis der Diastereomeren bei der Reduktion des Methylesters auch mit anderen angewendeten Reduktionsmethoden annähernd unverändert blieb,⁷² sollte ein alternativer Syntheseweg zum Derivat **66** gefunden werden.

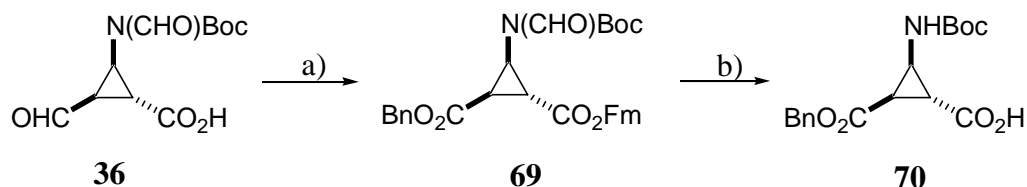


Reagenzien und Bedingungen: a) DIBAL-H (Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, h, 64 %, dv=87:13.

Schema 16. Reduktion des Methylesters **16** nach *Beumer*.³⁵

Eine milde Methode zur Reduktion einer Carboxylfunktion ist die Reduktion von Aktivestern mit Boran.⁷³ Frühere Versuche jedoch zeigten, dass die Carbonsäure, welche man durch Verseifung von **16** erhielt (vgl. Kapitel 1, Schema 7), keinen stabilen Aktivester bildete, sondern bei Aktivierung der Ringöffnung unterlag.⁷⁴

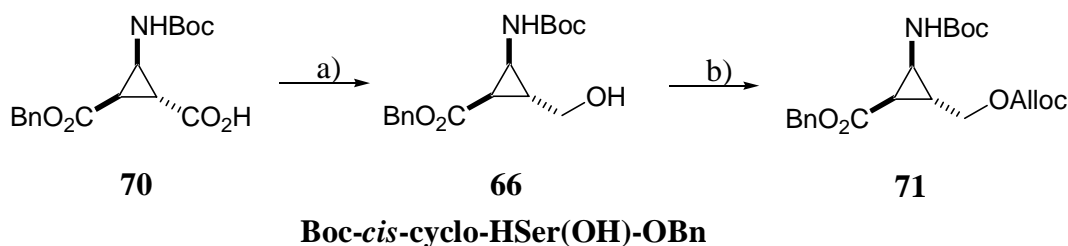
Dagegen konnte jedoch, ausgehend von **16**, analog zur Synthese des Bausteins **20** (vgl. Kapitel 1, Schema 7) die Säure **70** in 57 % Gesamtausbeute erhalten werden. Dazu wurde **36** nach Veresterung mit 9-Fluorenmethanol und anschließender Oxidation des Aldehyds mit Benzylbromid und NaHCO₃ zu **69** umgesetzt. Der so erhaltene Fluorenmethylester **69**, konnte unter milden Bedingungen mit einer 20 %igen Lösung von Diethylamin in Dichlormethan unter Deformylierung zur Carbonsäure **70** gespalten werden (Schema 17).



Reagenzien und Bedingungen: a) i) 9-Fluorenmethanol (1.2 Äquiv.), EDC (1.2 Äquiv.), DMAP (0.1 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0°C , 3 h; ii) NaClO_2 (2.8 Äquiv.), H_2O_2 (1.4 Äquiv.), KH_2PO_4 (0.93 Äquiv.), Acetonitril/Wasser, 0°C , 2 h, 70 % (2 Stufen); iii) NaHCO_3 (2.0 Äquiv.), Benzylbromid (5.0 Äquiv.), DMF, r.t., 3 d, 85 %; b) Diethylamin/ CH_2Cl_2 (20 %), 2.5 h, 91 %.

Schema 17. Darstellung der Carbonsäure **70**.

Das β -ACC-Derivat **70** wurde nun mit 1,1'-Carbodiimidazol (CDI) in einen Aktivester überführt und mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex ($\text{BH}_3\text{-DMS}$) zum Homoserinderivat **66** reduziert. Für die weitere Kupplung wurde **66** mit Allylchloroformiat und Pyridin zu dem geschützten Derivat **71** umgesetzt (Schema 18).

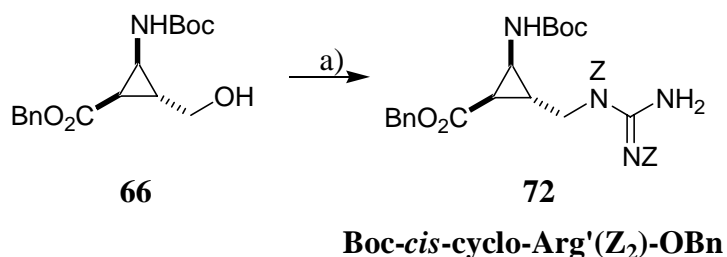


Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{BH}_3\text{-DMS}$ (5.0 Äquiv.), THF, 0°C , 2.5 h, 78 %. b) Allylchloroformiat (1.1 Äquiv.), Pyridin, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, 81 %.

Schema 18. Reduktion der Carbonsäure **70** zum Homoserinderivat **66** und dessen Umsetzung zu **71**.

Mit dieser Synthesesequenz konnte **66** mit 40 % Gesamtausbeute über sieben Stufen ausgehend von **16** erhalten und das Diastereoselektivitätsproblem der früheren Synthese gelöst werden.

Das *cis*-cyclo-Arginin-Derivat **72** war nun über eine Mitsunobureaktion mit Bis-Z-Guanidin als Nucleophil in guten Ausbeuten zugänglich (Schema 19).



Reagenzien und Bedingungen: a) PPh₃ (1.5 Äquiv.), Bis-Z-Guanidin (2.0 Äquiv.), DEAD (1.5 Äquiv.), 0 °C → r.t., THF, 0 °C, 48 h, 82 %.

Schema 19. Synthese von Boc-cis-cyclo-Arg'(Z₂)-OBn **72**.

Versuche, Glutaminanaloge durch Kettenverlängerung von β-ACC-Derivaten zu synthetisieren, waren bereits früher erfolglos durchgeführt worden. Es konnte nur das strukturell verwandte Asparagin-Derivat **75** dargestellt werden (Abbildung 19),^{35b)} welches sich jedoch auf Grund großer Löslichkeitsprobleme nicht zu Dipeptiden kuppeln ließ.⁷⁵

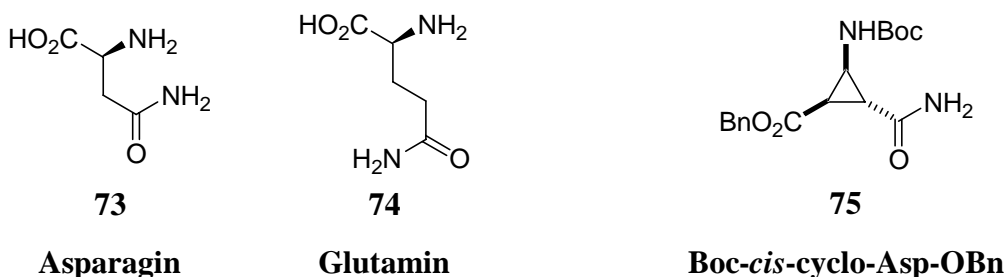
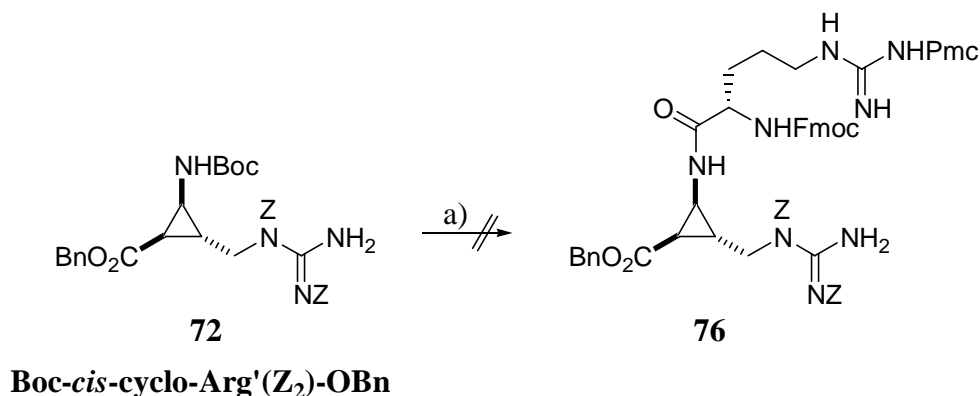


Abbildung 19. Asparagin (**73**), Glutamin (**74**) und das Analogon **75**.

Für die Synthese eines Dipeptids mit einem Asparagin-Analogon wurde daher eine Strategie zur Synthese an der festen Phase entwickelt (siehe Kapitel 3.2.3).

3.2.2 Versuche zur Synthese der Dipeptide (**76**) und (**77**)

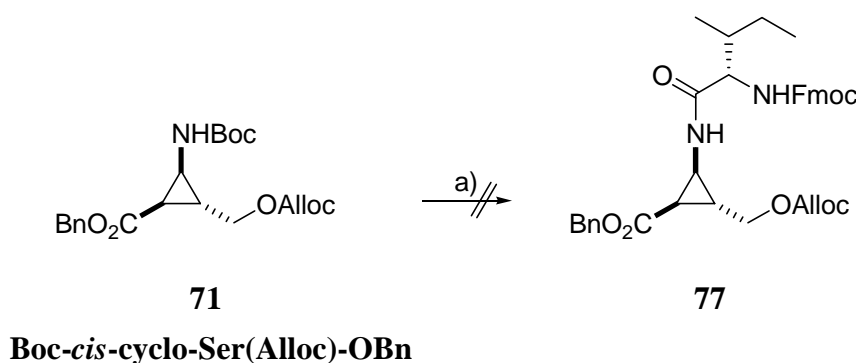
Das Arginin-Analogon **72** musste für den Einbau an den Positionen 32 und 34 mit Arginin gekuppelt werden. Dabei würde zugleich, analog zum NPY-Analogon **19**, das Ile³¹ durch Arginin substituiert. Die Kupplung von **72** mit Arginin zum Dipeptid **76** wurde mit einer Reihe von Methoden zur Peptidkupplung versucht. Jedoch konnten auch bei stärkerer Aktivierung der Säure, wie z. B. durch HBTU/HOBt, nur Zersetzungs- und Ringöffnungs-Produkte erhalten werden, die nicht näher untersucht wurden (Schema 19).



Reagenzien und Bedingungen: a) i) HCl/Ethylacetat ges., 0 °C, 2.5 h; ii) Fmoc-Arg(Pmc)-OH (1.5 Äquiv.), HOBT (1.5 Äquiv.), HBTU (1.5 Äquiv.), Pyridin (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C → r.t., 12 h.

Schema 19. Kupplungsversuch zum Dipeptid Fmoc-Arg(Pmc)-*cis*-cyclo-Arg(Z)-OBn (**76**)

Das gleiche Problem trat bei der Kupplung des Serin-Analogons **71** auf. Dieses sollte zum Einbau anstelle des Threonins Thr³² mit Isoleucin, analog zum NPY-Analogen **18**, zum Dipeptid **77** gekuppelt werden. Auch hier konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden (Schema 20).



Reagenzien und Bedingungen: a) i) HCl/EA ges., 0 °C, 2.5 h; ii) Fmoc-Ile-OH (1.5 Äquiv.), HOBT (1.5 Äquiv.), HBTU (1.5 Äquiv.), Pyridin (3.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C → r.t., 12 h.

Schema 2. Kupplungsversuch zum Dipeptid Fmoc-Ile-*cis*-cyclo-Ser(Alloc)-OBn (**77**).

Die Problematik der Kupplung von β -ACC-Derivaten mit nur einem Akzeptor konnte bereits in früheren Arbeiten beobachtet werden. Allerdings war die Kupplung mit Alanin in den meisten Fällen mit Ausbeuten um 30-40 % möglich.^{35b)} Zur Erklärung der geringen Ausbeuten wurde angenommen, dass die Hydrochlorid-Zwischenstufe **78** durch den zusätzlichen +I-Effekt des alkyl Substituenten destabilisiert wird. Des weiteren wird der +M-Effekt des Aminstickstoffs nicht mehr wie bei **79** durch Aufteilung auf zwei Esterakzeptorsubstituenten mit ihrem jeweiligen –M-Effekt halbiert, sondern vollständig auf den allein Vorhandenen *cis*-

Ester übertragen, was ebenfalls zur Destabilisierung des Hydrochlorids beiträgt und vor allem bei langsameren Acylierungen vermehrt zu Ringöffnungsprodukten führt (Abbildung 20).

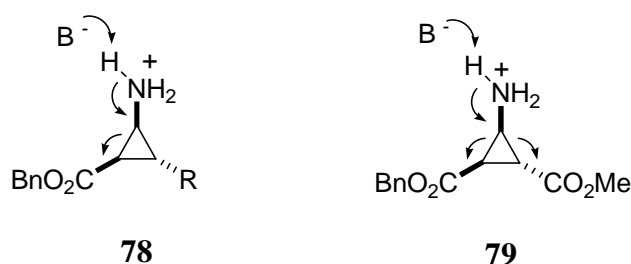
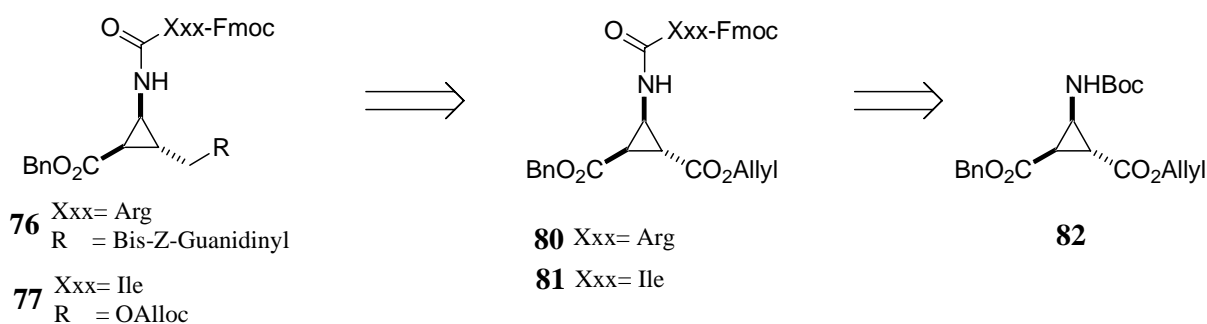


Abbildung 20. Ringöffnungsreaktionen der β -ACC-Derivate **78** und **79**.

Die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Kupplung mit Arginin und Isoleucin scheint daher langsamer zu sein als mit Alanin, was vor allem bei Arginin durch die Größe der Seitenkette und der damit auftretenden sterischen Hinderung zu erklären wäre.

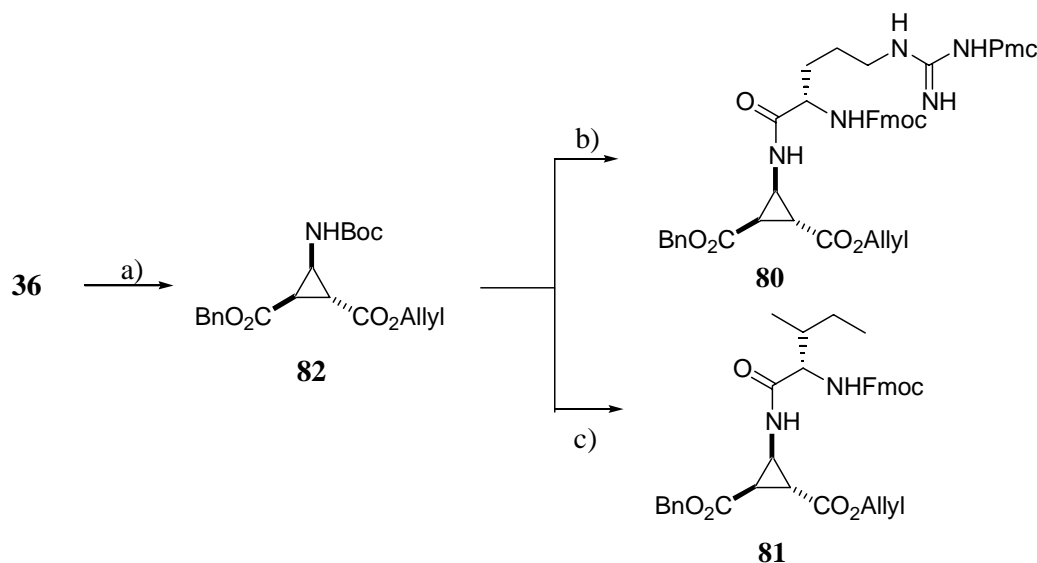
Eine Möglichkeit die Destabilisierung des Hydrochlorids in beiden Fällen zu umgehen ist, den zweiten Esterakzeptor erst nach der Kupplung zum Dipeptid zu reduzieren. Jedoch konnte für diesen Weg der Fluorenmethylester **69** keine Verwendung finden, da die zu kuppelnde Aminosäure ebenfalls Fmoc-geschützt sein musste. Demzufolge wurde auf das Derivat **82** zurückgegriffen, welches bereits von *Raach* ausgehend von **36** dargestellt wurde⁷⁶ (Schema 21).



Schema 21. Retrosynthese für die Dipeptide **76** und **77**.

Dieser retrosynthetischen Analyse folgend wurde zunächst die Carbonsäure am Bisaldehyd **36** nach *Raach*⁷⁶ mit Allylalkohol verestert und der Aldehyd mit Natriumchlorit und Wasserstoffperoxid zur Carbonsäure oxidiert. Durch anschließende Deformylierung am Stickstoff mit DEAEA und Schützung der Carbonsäure mit Benzylbromid und NaHCO_3

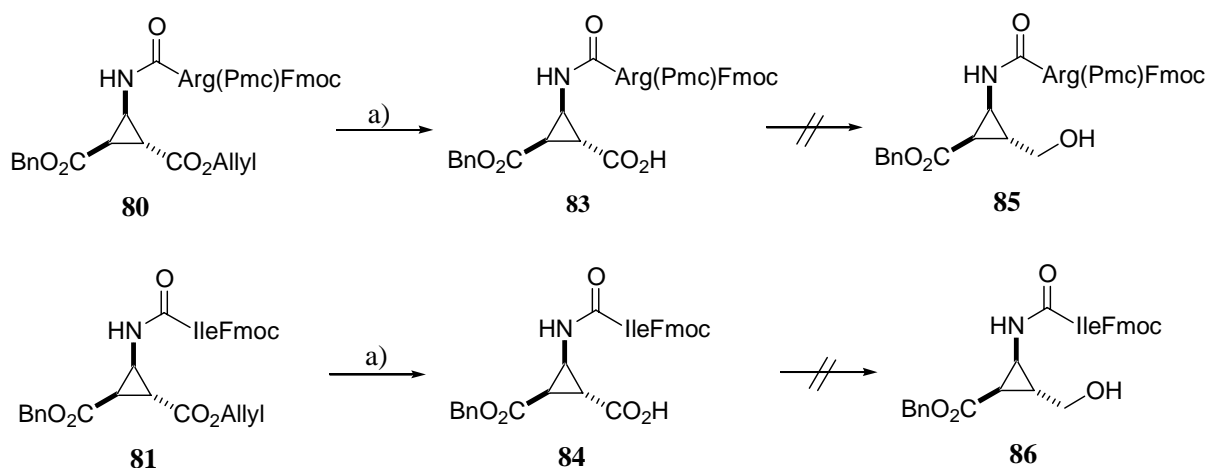
konnte die Verbindung **82** in guten Ausbeuten isoliert werden. Das Dipeptid Fmoc-Arg(Pmc)-*cis*- β -ACC OBn (**80**) wurde nach Entschützung der Aminofunktion mit Chlorwasserstoff-gesättigtem Ethylacetat und Kupplung des intermediären Hydrochlorids mit Arginin als Mischung der beiden Diastereomere in 71 % Ausbeute erhalten (dv=1:1). Ganz analog konnte das Dipeptid Fmoc-Ile-*cis*- β -ACC-OBn (**81**) mit 86 % Ausbeute synthetisiert werden (Schema 22).



Reagenzien und Bedingungen: a) *i*) Allylalkohol (1.2 Äquiv.), DCC (1.0 Äquiv.), DMAP (0.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C → r.t., 13 h, 76 %; *ii*) NaClO₂ (2.8 Äquiv.), H₂O₂ (1.4 Äquiv.), KH₂PO₄ (0.93 Äquiv.), Acetonitril/Wasser, 0 °C, 2 h, 97 %; *iii*) DEAEA (2.1 Äquiv.), Acetonitril, r.t., 24 h, 93 %; *iv*) NaHCO₃ (2.0 Äquiv.), Benzylbromid (1.1 Äquiv.), DMF, r.t., 2 d, 81 %; b) *i*) HCl/EA ges., 0 °C, 2 h; *ii*) Fmoc-Arg(Pmc)-OH (1.2 Äquiv.), EDC (1.2 Äquiv.), HOBt (1.1 Äquiv.), Pyridin (2.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C → r.t., 12 h, 71 %, (dv=1:1); c) *i*) HCl/Ethylacetat ges., 0 °C, 2 h; *ii*) Fmoc-Ile-OH (1.2 Äquiv.), EDC (1.2 Äquiv.), HOBt (1.1 Äquiv.), Pyridin (2.2 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C → r.t., 12 h, 86 % (dv=1:1);

Schema 22. Darstellung der Dipeptide **80** und **81**.

Zur Entschützung des Allylesters wurden die Verbindungen **80** und **81** jeweils unter N₂-Inertgasatmosphäre mit Pd(0), in Form von Paladiumtetrakis, umgesetzt. Die entsprechenden Säuren **83** bzw. **84** konnten in 82 % bzw. 77 % Ausbeute isoliert werden (Schema 23).



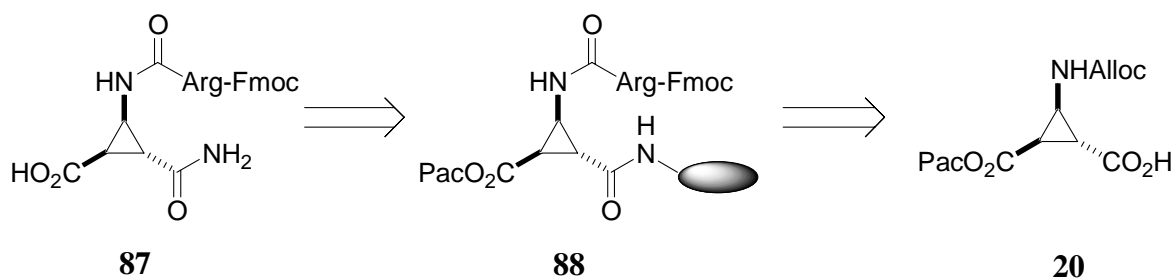
Reagenzien und Bedingungen: a) Palladiumtetrakis (0.1 Äquiv.), DABCO (10 Äquiv.), CH_2Cl_2 , r.t., 30 min, 82 % (85), 77 % (86); b) $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (5.0 Äquiv.), THF, 0°C , 2.5 h.

Schema 23. Entschützung der Allylester **80** und **81**, und versuchte der Reduktion der erhaltenen Carbonsäuren **83** und **84**.

Die Reduktion der aktivierten Carbonsäuren **83** und **84** mit $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ analog zu **66** war jedoch nicht erfolgreich. Es konnte nur ein Produktgemisch aus zahlreichen Zersetzungs- und Umlagerungsprodukten erhalten werden, dessen Trennung nicht möglich war. Weitere Versuche zur Darstellung der Dipeptide **76** und **77** wurden daher eingestellt.

3.2.3 Synthese des Dipeptids Fmoc-Arg(Pmc)-*cis*-cyclo-Asp-OH (**87**)

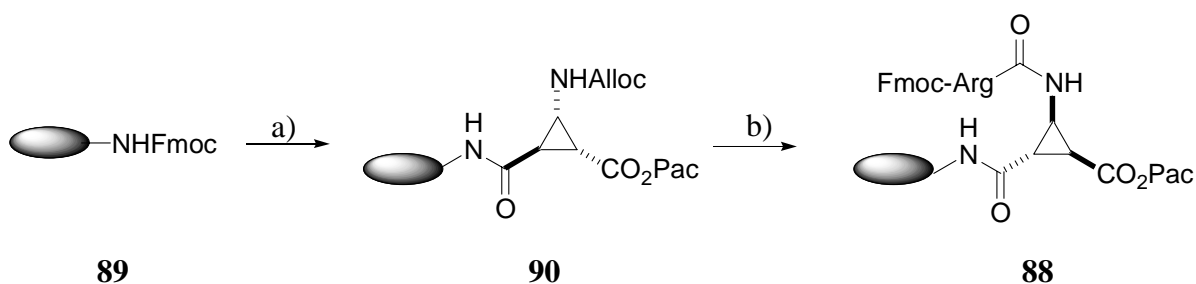
Auf Grund der großen Löslichkeitsprobleme mit β -ACC-Asparagin Derivaten wurde zur Darstellung des Dipeptids Fmoc-Arg(Pmc)-*cis*-cyclo-Asp-OH (**87**), welches zum Einbau an der Position 34 des NPY benötigt wurde, eine Festphasensynthese nach Schema 24 ausgehend von **20** in Erwägung gezogen (vgl. Kapitel 3.1 und 3.2.1).



Schema 24. Retrosynthetische Analyse von Fmoc-Arg(Pmc)-*cis*-cyclo-Asp-OH (**87**)

Es erfolgt hier die Anbindung der Aminosäure **20** über die Seitenkette, um so ein quasi geschütztes Amid zu erhalten, das bei der Abspaltung vom Harz freigesetzt wird. Die Kupplung an der N-Alloc-Gruppe und die Spaltung des Phenacylesters kann analog zu den Reaktionen der Bibliothekssynthese durchgeführt werden (vgl. Kapitel 1.3).

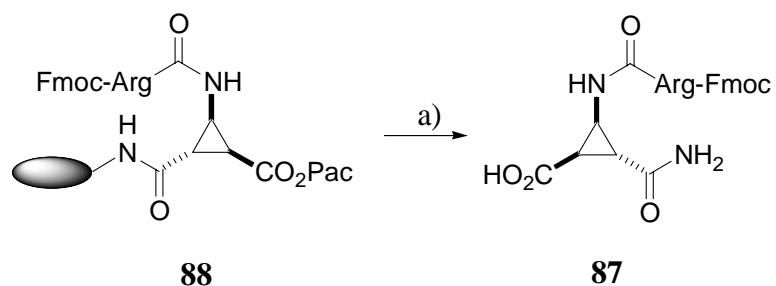
Als feste Phase wurde Fmoc-Rink-Amid-Harz (**89**) der Firma Advanced Chemtech (Beladung 0.5 mmol/g) ausgewählt. Nach der Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe des Harzes und Kupplung der Säure **20** mit Standard Methoden für die Festphasensynthese,⁵⁵ wurde in einer *in situ* Entschützung und Kupplung (vgl. Kapitel 1.3) mit Arginin das harzgebundene Dipeptid **88** erhalten (Schema 25).



Reagenzien und Bedingungen: a) i) Piperidin/DMF (20 %), r.t., 20 min; ii) **20** (5.0 Äquiv.), DIC (10 Äquiv.), HOBt (5.0 Äquiv.), DMF, r.t., 12 h; b) Fmoc-Arg(Pmc)-OH (5.0 Äquiv.), HBTU (5.0 Äquiv.), HOBt (4.9 Äquiv.), Diisopropylethylamin (10.0 Äquiv.), DABCO (5.0 Äquiv.), Palladiumtetratriphenylphosphin (1.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 12 h, r.t.;

Schema 25. Synthese des Dipeptids **88** an der festen Phase.

Es folgte die Spaltung des Phenacylesters am Dipeptid **88** mittels Natriumthiophenolat. Auf Grund der schwach basischen Bedingungen wurde hierbei auch die Fmoc-Schutzgruppe am N-Terminus abgespalten. Daher erfolgte nach gründlichem Waschen des Harzes eine erneute Schützung mit Fmoc-Succinimid vor der abschließenden Abspaltung des Produktes vom Trägerharz mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan. Das Dipeptid Fmoc-Arg(Pmc)-*cis*-cyclo-Asp-OH (**87**) konnte so in 67 % Ausbeute und 90 % Reinheit als Diastereomerengemisch (dv=49:51) erhalten werden (Schema 26).



Reagenzien und Bedingungen: a) *i*) NaSPh (12 Äquiv.), DMF, r.t., 3 h; *ii*) Fmoc-Succinimid (5.0 Äquiv.), Diisopropylethylamin (10.0 Äquiv.), r.t., 12 h; *iii*) CH₂Cl₂/TFA/Triisopropyl-silan (94:5:1), r.t., 20 min, 76%.

Schema 26. Synthese von **87**.

Das auf diese Weise erhaltene Dipeptid ist in Methanol, DMSO, DMF sowie in Dichlormethan/DMF löslich. Somit stand mit **87** ein geeignetes Dipeptid mit einem Asparagin-Analogon für die Position 34 des NPY zur Verfügung.

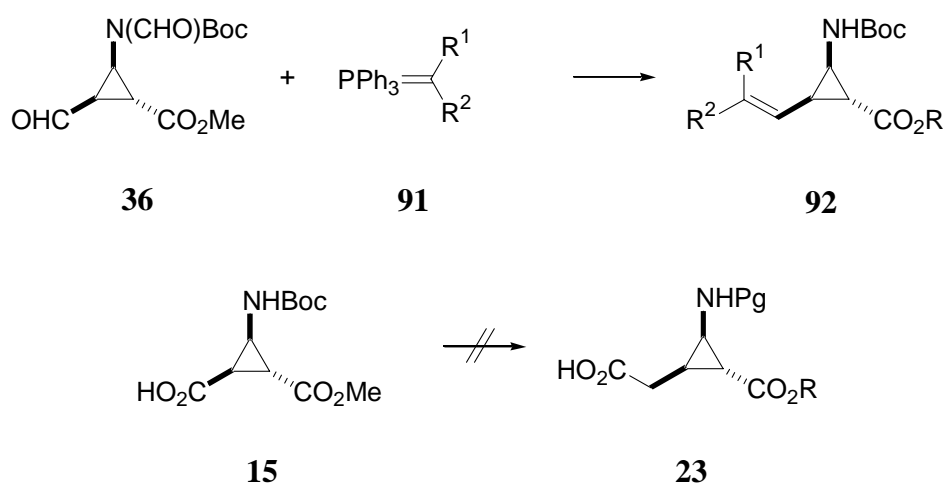
Der Einbau des Dipeptids und die Untersuchungen der erhaltenen NPY-Analoga erfolgen derzeit am Arbeitskreis von Prof. Dr. A. Beck-Sickinger.

4. Synthese neuer β -Aminocyclopropancarbonsäurederivate

4.1 Allgemeines

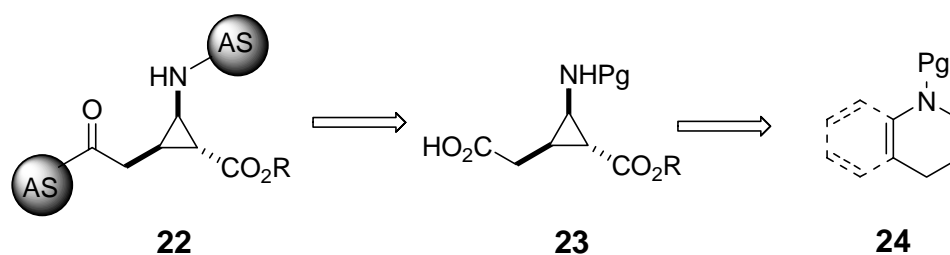
β -Aminocyclopropancarbonsäuren (β -ACCs) sind konformativ starre Aminosäuren, welche beim Einbau in Peptide durch ihre Konformation Sekundärstrukturen wie zum Beispiel turns oder Helices induzieren können (vgl. Einleitung).³⁴

Ein effizienter Zugang zu dem β -ACC **15** ist die ozonolytische Öffnung von monocyclopropaniertem *N*-Boc-Pyrrol (**16**) (vgl. Einleitung, Schema 1). Die auf diese Weise bisher synthetisierten β -ACC-Derivate hatten nur eingeschränkte Modifikationsmöglichkeiten der *cis*-Seitenkette. Zwar konnten in der Vergangenheit durch Wittigreaktion des Aldehyds **36** mit stabilisierten Yliden **91** vinylsubstituierte 2-Aminocyclopropancarbonsäuren **92** dargestellt werden, eine Verlängerung der Kohlenstoffkette der Carbonsäure **15** nach Arndt-Eistert um eine Methylengruppe zu den Derivaten **23** war jedoch nicht möglich (Schema 27).^{33,35b)}



Schema 27. Synthese von vinylsubstituierten 2-Aminocyclopropancarbonsäuren **92**.

Die Cyclopropanierung von 1,4-Dihydrochinolinen bzw. 1,4-Dihydropyridinen **24**, welche bereits eine Methylengruppe an geeigneter Position besitzen, stellt eine einfache Möglichkeit zur Synthese von Derivaten wie **23** dar (Schema 28).

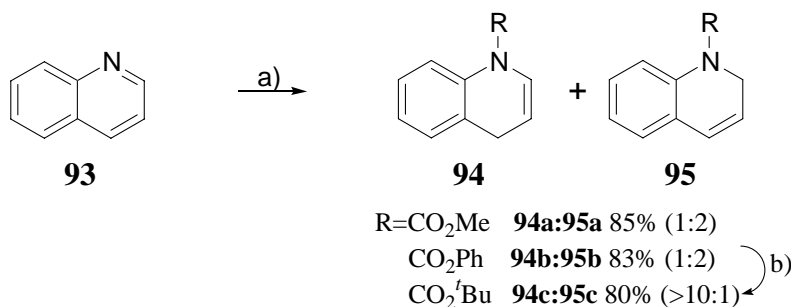


Schema 28. Retrosynthese der neuen β -Aminocyclopropan-carbonsäuren **23**.

4.2 Synthese von β -ACC-Derivaten ausgehend von 1,4-Dihydrochinolinen

Die nach Schema 28 erwarteten Derivate **23** sollten zum Einbau in Peptide **22** Verwendung finden. Dazu war es zunächst notwendig die Cyclopropanierung von Dihydrochinolin-Derivaten zu untersuchen und eine Synthese für Derivate mit Boc-Schutzgruppe, welche für die Peptidsynthese mit β -ACC-Derivaten geeignet ist, zu finden.

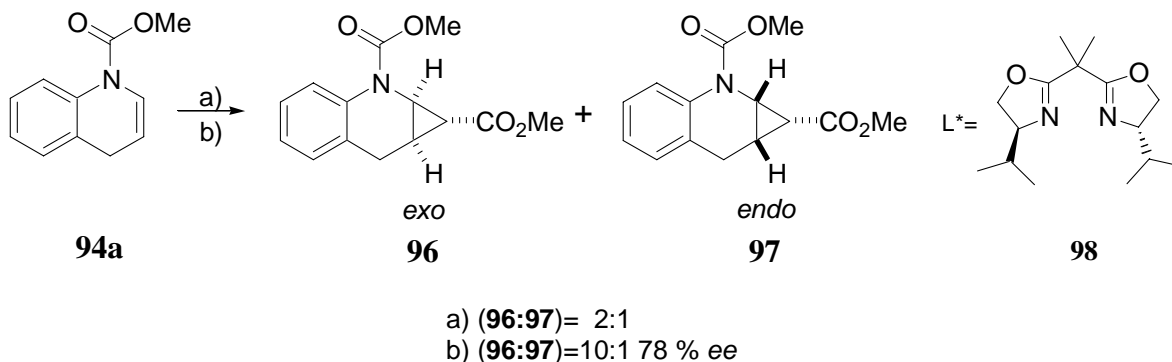
Von *Birch et al.* wurde bereits das Dihydrochinolin **94a** durch Reduktion von Chinolin mit Natrium in flüssigem Ammoniak und anschließender Schützung mit Dimethylcarbonat dargestellt.⁷⁷ Diese Reaktionsführung erforderte tiefe Temperaturen ($-33\text{ }^{\circ}\text{C}$) und den Einsatz von gasförmigem Ammoniak und lieferte **94a** lediglich in mäßigen Ausbeuten. Dagegen konnte nun, durch Anwendung der von *Fowler et al.* entwickelten Synthese von Mocgeschützten-Dihydropyridinen⁷⁸, 1,2- und 1,4-*N*-Methyloxycarbonyldihydrochinolin (**94a**) und (**95a**) im Verhältnis 1:2 in 85 % Ausbeute erhalten werden. Analog wurde das Gemisch aus **94b** und **95b** durch Umsetzung mit Phenylchloroformiat synthetisiert, von dem aus das Boc-geschützte 1,4-Dihydropyridin **94c** durch nucleophile Substitution des Phenoxyrestes mit Kalium-*tert.*-butylat in THF in 80 % Ausbeute dargestellt wurde (Schema 29).



Reagenzien und Bedingungen: a) $R\text{-Cl}$ (1.5 Äquiv.), $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (1.1 Äquiv.), Essigsäure (0.2 Äquiv.), THF, -10°C 1 h, r.t., 1 h, 83-85 %; b) KO^tBu (1.2 Äquiv.), THF, r.t., 1 h, 80 %.

Schema 29. Synthese der 1,4-Dihydrochinoline **94a** bis **94c**.

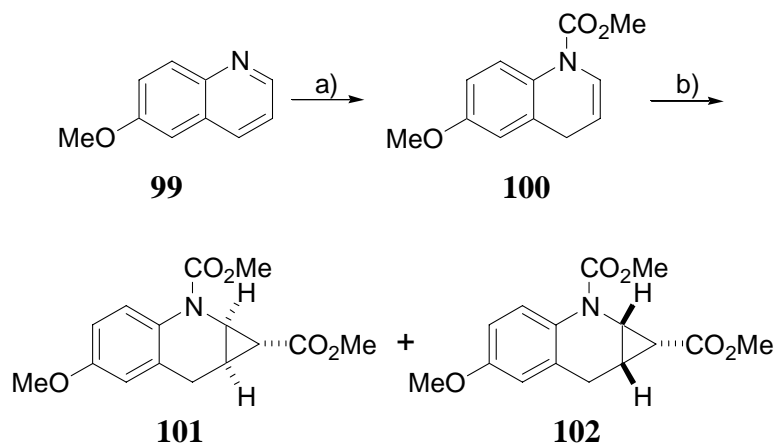
Die Cyclopropanierung von **94a** mit Methyl diazoacetat gelang in einer Ausbeute von 70 %. Im Gegensatz zur Cyclopropanierung von *N*-Boc-Pyrrol **15** wurde hier sowohl das *exo*-Produkt **96** als auch das *endo*-Produkt **97** im Verhältnis 2:1 erhalten. Die Zuordnung der Isomere konnte durch den Vergleich der NOESY- bzw. ROESY-Spektren erfolgen. Mit Hilfe des Evans-Liganden⁷⁹ **98** konnte ein Enantiomerenüberschuss von 78 % *ee* beim *exo*-Produkt **96** erreicht werden, wobei sich zugleich das Diastereomerenverhältnis (*exo:endo*) auf 10:1 erhöhte (Schema 30).



Reagenzien und Bedingungen: a) PhNHNH_2 , $\text{N}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (2.0 Äquiv.), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (5mol%), CH_2Cl_2 , r.t., 73 %; b) PhNHNH_2 , $\text{N}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (2.0 Äquiv.), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (5mol%), L^* (**98**) (5mol%), CH_2Cl_2 , r.t., 70%, *ee*=78% (*exo*), *dv* (*exo:endo*)=10:1.

Schema 30. Cyclopropanierung des 1,4-Dihydrochinolin-Derivates **94a**.

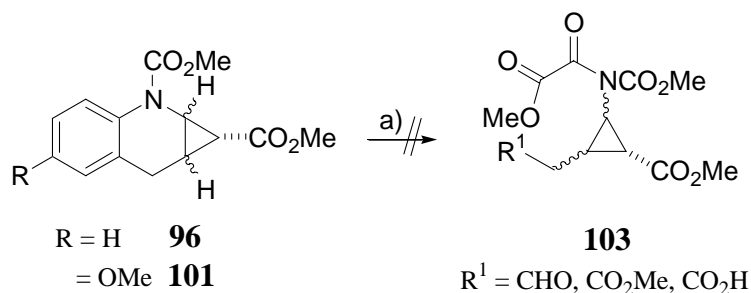
In parallel durchgeführten Arbeiten an *N*-geschützten Indolen konnte festgestellt werden, dass die Öffnung des aromatischen Ringes an methoxysubstituierten Derivaten besser funktionierte als an unsubstituierten Derivaten.⁸⁰ Daher wurden für Ringöffnungsversuche auch die Derivate **101** und **102** ausgehend von 6-Methoxychinolin (**99**) analog zu **96** und **97** synthetisiert (Schema 31).



Reagenzien und Bedingungen: a) MeOC(O)Cl (1.5 Äquiv), $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (1.1 Äquiv), Eisessig (0.2 Äquiv), THF, -10°C / r.t., 1h, 83%; b) PhNHNH_2 , $\text{N}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (2.0 Äquiv), Cu(OTf)_2 (5mol%), CH_2Cl_2 , r.t., 70%, exo:endo=2:1.

Schema 31. Synthese der methoxysubstituierten Derivate **101** und **102**.

An den cyclopropanierten Derivaten **96** und **101** wurde nun versucht, den aromatischen Ring oxidativ zu öffnen. Dabei fanden sowohl verschiedene ozonolytische Methoden (vgl. Tabelle 6, Einträge 1-7 und 9-14) als auch die von Sharpless entwickelte Ruthenium-katalysierte Oxidation mit Perjodat⁸¹ (vgl. Tabelle 6, Einträge 8 und 15-17) Verwendung. In allen Fällen wurde eines der Derivate **103** erwartet (Schema 32).



Reagenzien und Bedingungen: a) vgl. Tabelle 6.

Schema 32. Oxidative Öffnung des aromatischen Rings.

Tabelle 6. Reaktionsbedingungen der Ringöffnungsversuche.

Eintrag	Edukt	Reagenzien und Bedingungen	Ausbeute
1	96	O_3 , DMS, CH_2Cl_2 , -78°C , 12 h	Edukt
2	96	O_3 , NEt_3 , Ac_2O , MeOH, -78°C , 12 h	Edukt
3	96	O_3 , H_2O_2 , AcOH, MeOH, -78°C , 12 h	Edukt
4	96	O_3 , NEt_3 , Ac_2O , MeOH, 0°C , 3 h	Edukt

Eintrag	Edukt	Reagenzien und Bedingungen	Ausbeute
5	96	O ₃ , DMS, MeOH, r.t., 2 h	Edukt
6	96	O ₃ , NEt ₃ , Ac ₂ O, MeOH, r.t., 2 h	Edukt
7	96	O ₃ , H ₂ O ₂ , AcOH, MeOH, r.t., 3 h	Zers.
8	96	RuCl ₃ *H ₂ O, NaIO ₄ , CCl ₄ /CH ₃ CN/H ₂ O (1:1:3), 3 d, r.t.	Zers.
9	101	O ₃ , DMS, CH ₂ Cl ₂ , 12 h, -78 °C	Edukt
10	101	O ₃ , NEt ₃ , Ac ₂ O, MeOH, 12 h, -78 °C	Edukt
11	101	O ₃ , H ₂ O ₂ , AcOH, MeOH, 12 h, -78 °C	Edukt
12	101	O ₃ , NEt ₃ , Ac ₂ O, MeOH, 2 h, r.t.	Edukt
13	101	O ₃ , H ₂ O ₂ , AcOH, MeOH, 2 h, r.t.	Zers.
14	101	O ₃ , H ₂ O ₂ , AcOH, MeOH, 2 h, 0 °C	Edukt
15	101	RuCl ₃ *H ₂ O, NaIO ₄ , CCl ₄ /CH ₃ CN/H ₂ O (2:2:3), 3d, r.t.	Zers.
16	101	RuCl ₃ *H ₂ O, NaIO ₄ , CCl ₄ /CH ₃ CN/H ₂ O (2:2:3), 12 h, r.t.	Zers.
17	101	RuCl ₃ *H ₂ O, NaIO ₄ , CCl ₄ /CH ₃ CN (2:2), -10 °C, 12 h	Edukt

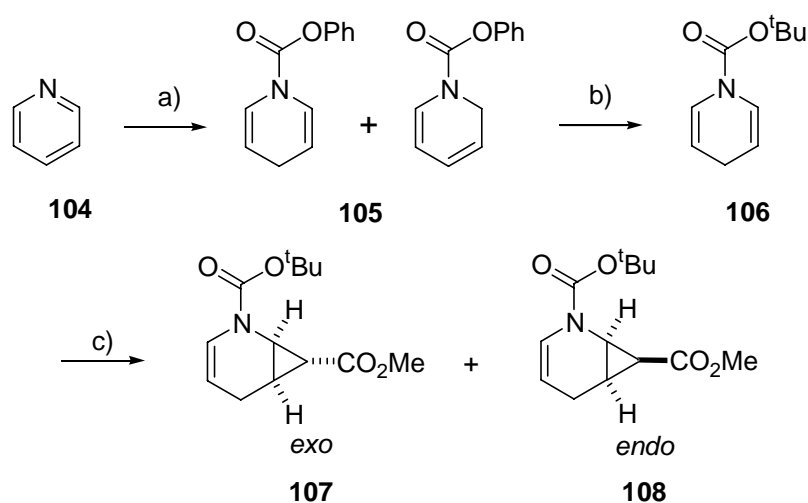
Da weder bei dem unsubstituierten Derivat **96** noch bei dem methoxysubstituierten und damit elektronenreicheren Derivat **101** die Öffnung des aromatischen Ringes erfolgreich war, wurde auf weitere Versuche, neue β -ACCs ausgehend von Chinolinen darzustellen, verzichtet.

4.3 Synthese von β -ACC-Derivaten ausgehend von 1,4-Dihydropyridinen

4.3.1 Cyclopropanierung von 1,4-Dihydropyridinen

Dihydropyridine mit elektronenziehenden Schutzgruppen können leicht durch Kondensation von Glutarbisaldehyd mit Urethan unter Säurekatalyse hergestellt werden.⁸² Eine weitere Methode ist die zweifache elektrochemische Oxidation von *N*-Alkoxypiperidin in α - bzw. α' -Stellung zum Stickstoff und anschließende zweifache säurekatalysierte Eliminierung von Methanol.⁸³ Beide Synthesen laufen unter Säurekatalyse ab, und sind daher für die Darstellung von Boc-geschützten Derivaten, die für spätere Peptidkupplungen am N-Terminus notwendig sind, ungeeignet. Eine alternative und einfache Route zu *N*-Boc-geschützten 1,4-Dihydropyridinen, die in dieser Arbeit angewandt wurde, ist die Reduktion von Pyridiniumchloriden mit Natriumborhydrid.^{84,78} Dazu wurde zunächst Pyridin **104** mit Phenylchloroformiat zum entsprechenden Pyridiniumchlorid umgesetzt und im Anschluss mit

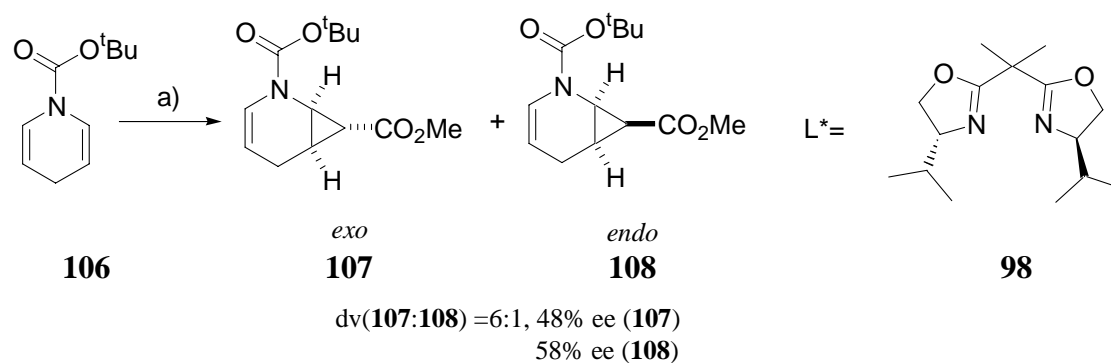
Natriumtriacetoxyborhydrid reduziert. Die so erhaltene Mischung aus 1,4- und 1,2-*N*-Phenoxycarbonyldihydropyridin **105** (Verhältnis 2:1), wurde mit Kalium-*tert*.-butylat in THF substituiert und so das oxidationsempfindliche Produkt **106** in 79 %iger Ausbeute erhalten. Die Cyclopropanierung⁸⁵ von **106** mit Methyl diazoacetat lieferte analog zu den Dihydrochinolinen sowohl das monocyclopropanierte *exo*-Produkt **107** als auch *endo*-Produkt **108** (dv=8:3), welche chromatographisch voneinander getrennt werden konnten. Die cyclopropanierten Derivate erwiesen sich auch bei längerer Exposition an Luftsauerstoff als oxidationsstabil (Schema 33).



Reagenzien und Bedingungen: a) Phenylchloroformiat (1.5 Äquiv.), Na(OAc)₃BH (1.1 Äquiv.), Essigsäure (0.2 Äquiv.), THF, -10°C → r.t., 1h; b) KO^tBu (1.2 Äquiv.), THF, r.t., 1 h, 79 % (2 Stufen). c) N₂CHCO₂Me (1.4 Äquiv.), Cu(OTf)₂ (0.05 Äquiv.), PhNHNH₂, CH₂Cl₂, r.t., 55 %, dv(*exo:endo*)=8:3.

Schema 33. Synthese von **107** und **108** durch Cyclopropanierung von **106**.

Bei der Cyclopropanierung mit Hilfe des Evans-Liganden⁷⁹ **98** konnte ein Enantiomerenüberschuss von 48 % *ee* beim *exo*-Produkt **107** und 58 % *ee* beim *endo*-Produkt **108** erreicht werden, wobei sich zugleich das Diastereomerenverhältnis (**107:108**) auf 6:1 erhöhte (Schema 34).



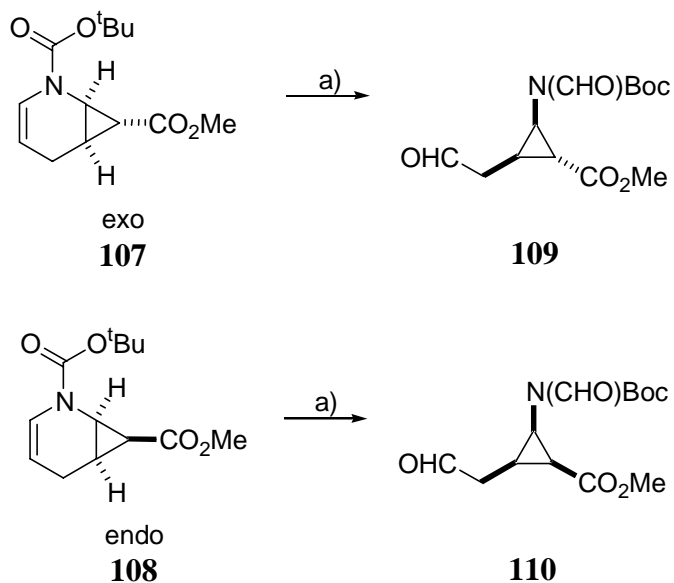
Reagenzien und Bedingungen: PhNHNH₂, N₂CH₂CO₂Me (1.4 Äquiv.), Cu(OTf)₂ (5 mol%), L* (**98**) (5 mol%); CH₂Cl₂, r.t., 35%, *ee*=48 % (**107**), *ee*=58 % (**108**), *dv* (**107**:**108**)=6:1.

Schema 34. Cyclopropanierung von **106** unter chiralen Bedingungen.

Da es sich bei **107** um eine ölige Substanz handelt, konnte der Enantiomerenüberschuss nicht durch Umkristallisation erhöht werden. Auch durch Cyclopropanierung von **106** mit Ethyldiazoacetat konnte kein Feststoff erhalten werden. Im Rahmen dieser Arbeit fand daher keine weitere Untersuchung einer enantioselektiven Cyclopropanierung von **106** statt, sie wird aber Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein.

4.3.2 Ozonolytische Spaltung der Doppelbindung

Die Ozonolyse der Verbindungen **107** und **108** erfolgte zur leichteren Differenzierung der funktionellen Gruppen unter reduktiven Bedingungen. Dazu wurden beide Substanzen unter Standardbedingungen ozonolysiert und mit Dimethylsulfid aufgearbeitet. Man erhielt in beiden Fällen die entsprechenden β -ACC-Derivate **109** und **110** in 91 % Ausbeute (Schema 35).



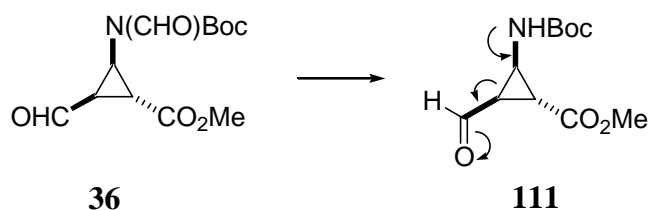
Reagenzien und Bedingungen: a) O_3 , DMS (5.0 Äquiv.), CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C \rightarrow r.t.$, 12 h, **109** (91 %), **110** (91 %).

Schema 35. Ozonolyse der cyclopropanierten 1,4-Dihydropyridine **107** und **108**.

Die erhaltenen Aldehyde **109** und **110** stellen Bausteine dar, die nicht nur für die Peptidsynthese eingesetzt werden können. So lässt sich die Aldehydfunktion analog zum Aldehyd **36** gezielt durch Standard-Transformationen, wie sie beispielsweise zur Synthese von β -ACCs mit Seitenketten von α -Aminosäuren Anwendung finden,³⁵ funktionalisieren (vgl. Kapitel 4.3.3).

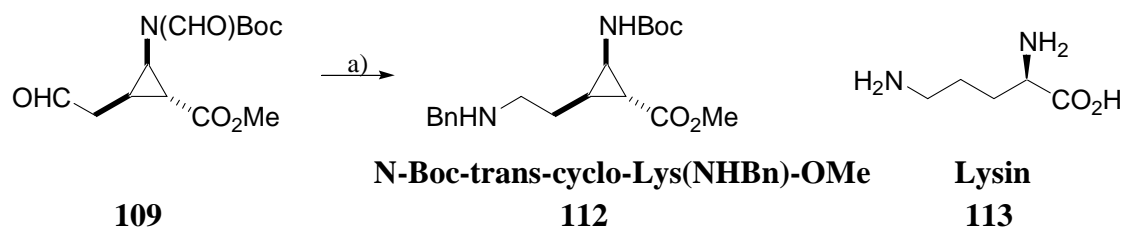
4.3.3 Modifikation der *cis*-Seitenkette

Ein bisher ungelöstes Problem stellte die reduktive Aminierung von **36** dar. Die Akzeptorwirkung der Aldehyd-Funktionalität erwies sich als zu stark. So unterlag **36** bei der Entschüttung der *N*-Formyl-Gruppe durch das eingesetzte Amin sofort der Ringöffnung (Schema 36).



Schema 36. Ringöffnung von **36** beim Versuch der reduktiven Aminierung.

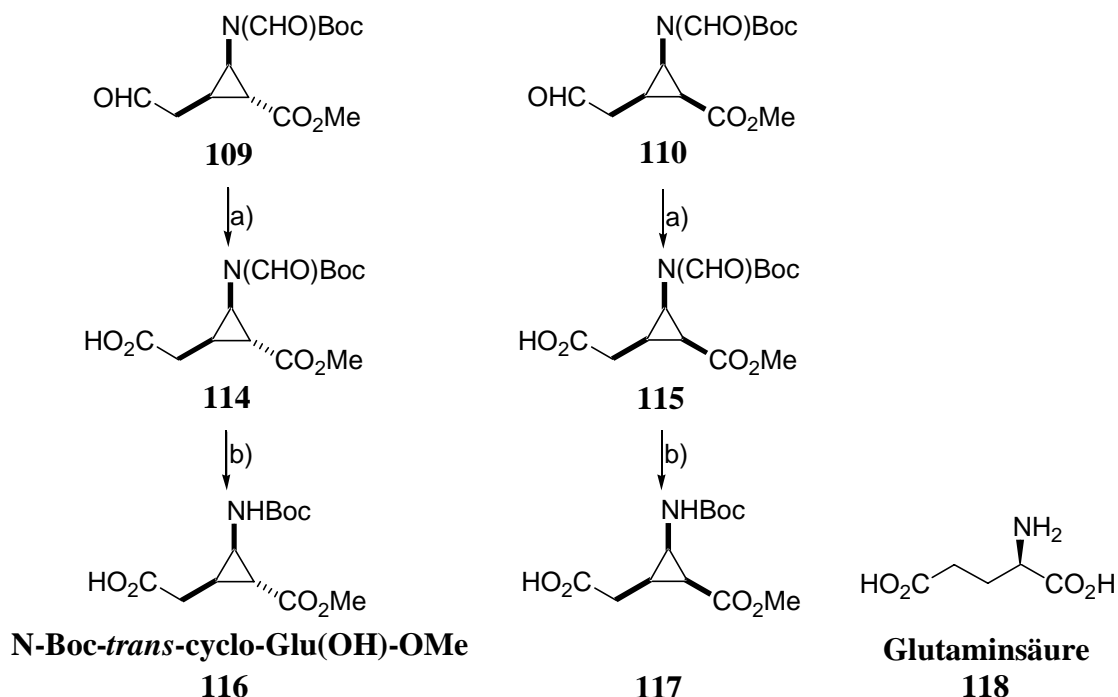
Bei dem Derivat **109** ist die Aldehyd-Funktionalität um eine Methyleinheit versetzt, was die Akzeptorwirkung stark verringert. So gelang die reduktive Aminierung von **109** unter gleichzeitiger Entschützung der N-Formyl-Gruppe mit Benzylamin in einer Ausbeute von 47 %. Auf diese Weise wurde **112** als Analogon des Lysins (**113**) erhalten (Schema 37).



Reagenzien und Bedingungen: a) Na(OAc)₃BH (2.5 Äquiv.), Benzylamin (2.2 Äquiv.), Molsieb 4Å, THF, 0 °C → r.t., 12 h, 47 %.

Schema 37. Reduktive Aminierung des Aldehyds **109** zum Lysin-Analogon **112**.

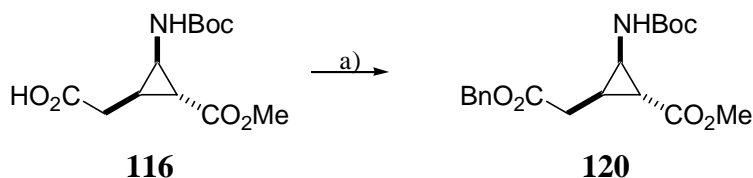
Durch milde Oxidation nach einer Methode von *Dalcanale*⁵⁴ mit Natriumchlorit und Wasserstoffperoxid als Cooxidans konnten in einem durch Kaliumdihydrogenphosphat schwach sauer gepufferten Zweiphasensystem aus Wasser und Acetonitril die Aldehyde **109** und **110** in die entsprechenden Carbonsäuren **114** und **115** mit nahezu quantitativen Ausbeuten überführt werden. Die anschließende Deformylierung mit DEAEA lieferte die Glutaminsäure-Analoga **116** und **117** ohne erkennbare Epimerisierung in sehr guten Ausbeuten (Schema 38).



Reagenzien und Bedingungen: a) NaClO_2 (Äquiv.), H_2O_2 (Äquiv.), KH_2PO_4 (0.9 Äquiv.), Acetonitril/Wasser (10:1), $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}$, 2 h, **114** (98 %), **115** (94 %); b) DEAEA (2.2 Äquiv.), Acetonitril, r.t., 12 h, **116** (84 %), **117** (72 %).

Schema 38. Synthese der Glutaminsäure-Analoga **116** und **117**.

Die erhaltenen β -ACC-Derivate **116** und **117** können über die Seitenkette gekuppelt werden und fungieren so als konformativ eingeschränkte γ -Aminosäuren. Bei den Peptidsynthesen mit β -ACC-Derivaten erwies sich in früheren Arbeiten die Bn/Boc Strategie als geeignete Methode für Synthesen in Lösung.^{35,51} Daher wurde die freie Carbonsäure des Glutamin-Analogons **116** mit Benzylbromid und Natriumhydrogencarbonat in DMF verestert. Der Benzylester **120** konnte so nach zwei Tagen Reaktionszeit in 89 %iger Ausbeute isoliert werden (Schema 39).



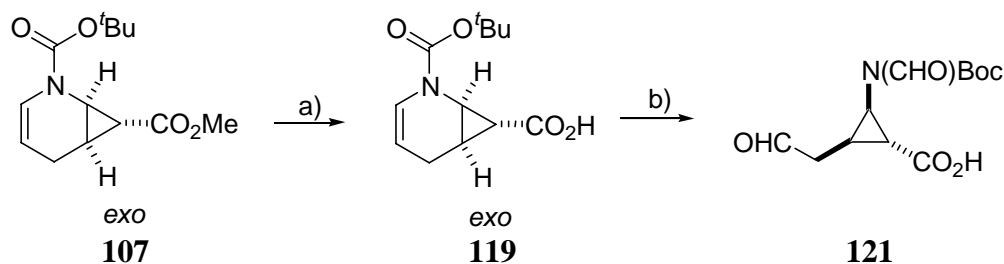
Reagenzien und Bedingungen: a) Benzylbromid (Äquiv.), NaHCO_3 (Äquiv.), DMF, r.t., 2 d, 89 %.

Schema 39. Benzylschützung der Carbonsäure **116**.

Für die Synthese von Peptiden mit **120** als β -Aminosäure ist zunächst die Spaltung des Methylesters notwendig (vgl. Kapitel 4.3.4).

4.3.4 Verseifung des Methylesters

Bei der Spaltung des Methylesters stellten sich die gleichen Probleme wie bei allen früheren β -ACC-Derivaten.^{33, 86} Die enzymatische Spaltung des Esters am Cyclopropan **120** scheiterte auf Grund der schlechten Chemoselektivität bei der Unterscheidung der beiden Estergruppen, und eine Verseifung mit Natriumhydroxid in Methanol führte nur zu Zersetzungsprodukten. Eine bereits bei cyclopropanierten Pyrrolen erfolgreich eingesetzte Methode ist die Verseifung des Methylesters am bicyclischen Molekül mit anschließender Ozonolyse.^{35,51} Dazu wurde der Methylester des cyclopropanierten 1,4-Dihydropyridins **107** in wässrigem Methanol mit Natriumhydroxid gespalten und anschließend unter reduktiver Aufarbeitung ozonolysiert. Das β -ACC-Derivat **121** konnte in 83 % Gesamtausbeute isoliert werden (Schema 40).



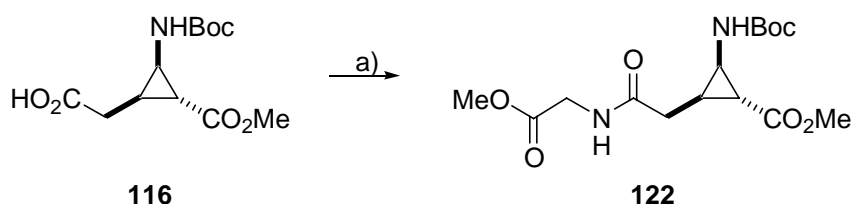
Reagents and Conditions: a) NaOH (1.25 Äquiv.), MeOH/H₂O, r.t., 2.5-4 h, 89 %; b) O₃, DMS (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, -78°C → r.t., 12 h, 93 %;

Schema 40. Verseifung des Methylesters **107** und Ozonolyse zu **121**.

Auf diese Weise stand mit **121** ein Derivat zur Verfügung, welches als trifunktioneller Baustein durch Anwendung von Standardreaktionen wie z. B. reduktive Aminierung und Wittigreaktionen sowie Peptidkupplungen vielseitige Verwendung finden kann.

4.3.5 Kupplungen der neuen β -ACC-Derivate mit α -Aminosäuren.

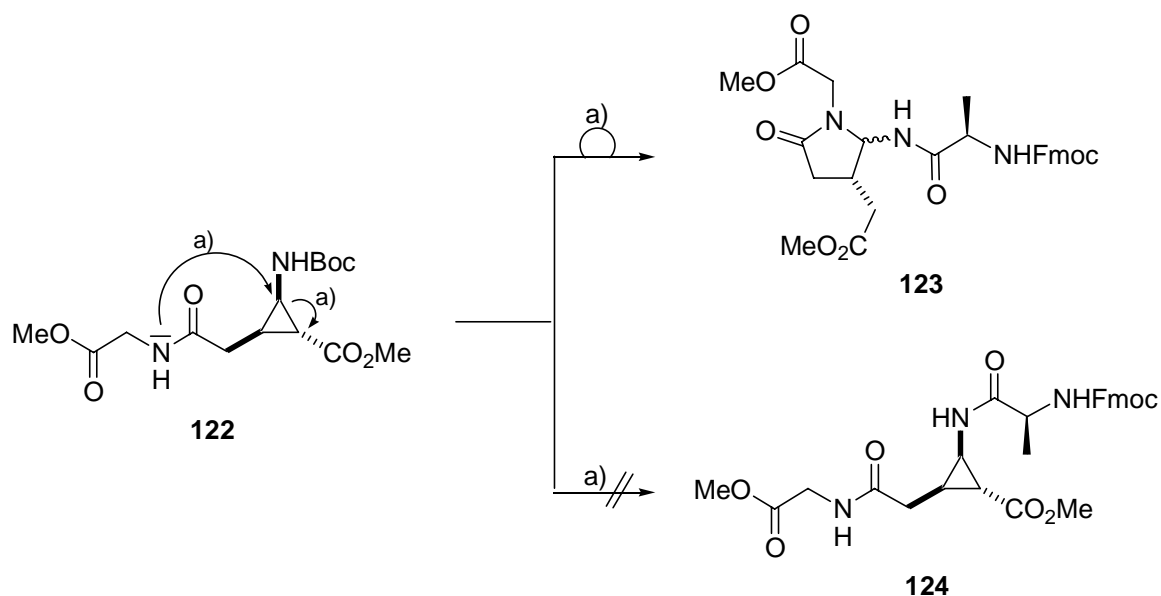
Um die Kupplungsfähigkeit der neuen Derivate zu testen, sollten Peptidkupplungen am C- und N-Terminus der Derivate **116** bzw. **120** durchgeführt werden. Dazu wurde zunächst die Aminosäure **116** nach Aktivierung mit EDC und HOBt in Dichlormethan mit Glycinmethylester-Hydrochlorid und Triethylamin als Base zu **122** umgesetzt. Das Dipeptid wurde so in 60 % Ausbeute erhalten (Schema 41).



Reagenzien und Bedingungen: a) EDC (1.5 Äquiv.) , HOBT (1.5 Äquiv.), Gly-OMe•HCl (1.5 Äquiv.), NEt₃ (2.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, r.t., 60%.

Schema 41. Kupplung der Carbonsäure **116** mit Glycin.

Die Kupplung am N-Terminus erwies sich als problematischer. So konnte das Dipeptid **122** durch Entschützung der Boc-Gruppe mit Chlorwasserstoff-gesättigtem Ethylacetat und anschließender Umsetzung mit voraktiviertem *N*-Fmoc-Alanin und Triethylamin als Base in Dichlormethan nicht zum Tripeptid **124** gekuppelt werden. Stattdessen konnten nur das Diastereomerengemisch **123**, das durch intramolekularen Angriff und Ringöffnung in Richtung des Akzeptors entsteht, sowie Zersetzungsprodukte erhalten werden (Schema 42). Eine entsprechende Umlagerung wurde ebenfalls bei anderen β -ACC-Derivaten beobachtet.⁵¹

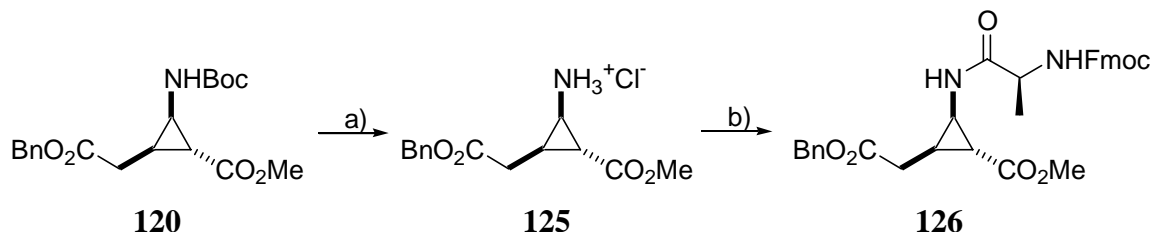


Reagenzien und Bedingungen: a) i) HCl/EE, 0°C, 2 h; ii) EDC (1.5 Äquiv.), HOBT (1.5 Äquiv.), *N*-Fmoc-Alanin (1.5 Äquiv.), Triethylamin (2.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, r.t., 12 h, 48 %.

Schema 42. Kupplungsversuch von **122** am N-Terminus.

An dem Benzylester **120** konnte die Kupplung am N-Terminus zum Dipeptid **126** jedoch in 37 %iger Ausbeute durchgeführt werden (Schema 43). Die geringe Ausbeute im Vergleich zu

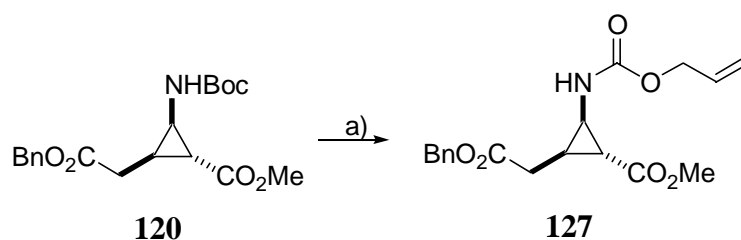
β -ACC-Derivaten mit zwei Esterakzeptoren (80-90 %) ist dabei auf die geringere Stabilisierung der Hydrochlorid-Zwischenstufe **125** zurückzuführen (vgl. Kapitel 3.2.2, Abbildung 20).



Reagenzien und Bedingungen: a) HCl/EE, 0°C, 2 h; b) Fmoc-Ala-OH (1.5eq), HOBT (1.4eq), EDC (1.5eq), CH₂Cl₂, r.t., 37 %.

Schema 43. Kupplung von **120** am *N*-Terminus zum Dipeptid **126**.

Eine weitere Kupplungsmethode für β -ACC-Derivate ist die *in situ* Entschützung und Kupplung von *N*-Alloc-geschützten Derivaten. Diese Kupplung ermöglicht im Gegensatz zur Boc-Strategie auch die Synthese von β -ACC-enhaltenden Peptiden an der festen Phase (vgl. Einleitung und Kapitel 1). Um diese Kupplungsmethode an den neuen β -ACC-Derivaten zu testen, musste zunächst die Umschützung des Benzylesters **120** zum *N*-Alloc-geschützten Derivat **127** erfolgen. Nach Entschützung der Boc-Gruppe mit Chlorwasserstoff-gesättigtem Ethylacetat konnte das β -ACC **127** durch Umsetzung des erhaltenen Hydrochlorids mit Allylchloroformiat und Pyridin als Base in Dichlormethan in 60 % Ausbeute erhalten werden (Schema 44).

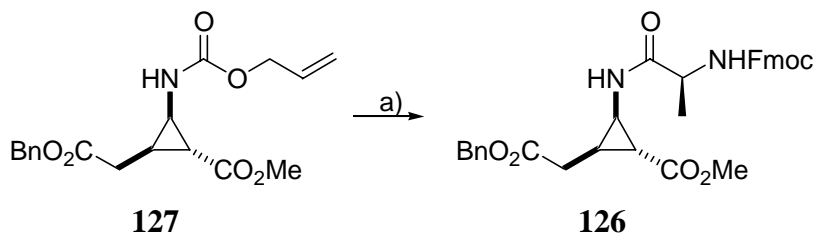


Reagenzien und Bedingungen: a) i) HCl/EE, 0°C, 2 h; ii) Alloc-Cl (Äquiv.), Pyridin (Äquiv.), CH₂Cl₂, r.t., 60 %;

Schema 44. Umschützung zum *N*-Alloc-Derivat **127**.

Die bessere Ausbeute im Vergleich zur Kupplung zum Dipeptid **126** (Schema 43) ist auf die höhere Reaktivität des Allylchloroformiats zurückzuführen. Die Kupplung des Derivates **127** erfolgte unter Stickstoffatmosphäre mit Palladiumtetrakis und DABCO als Allylsavenger in trockenem Dichlormethan unter Anwesenheit des voraktivierten Fmoc-Alanins in der

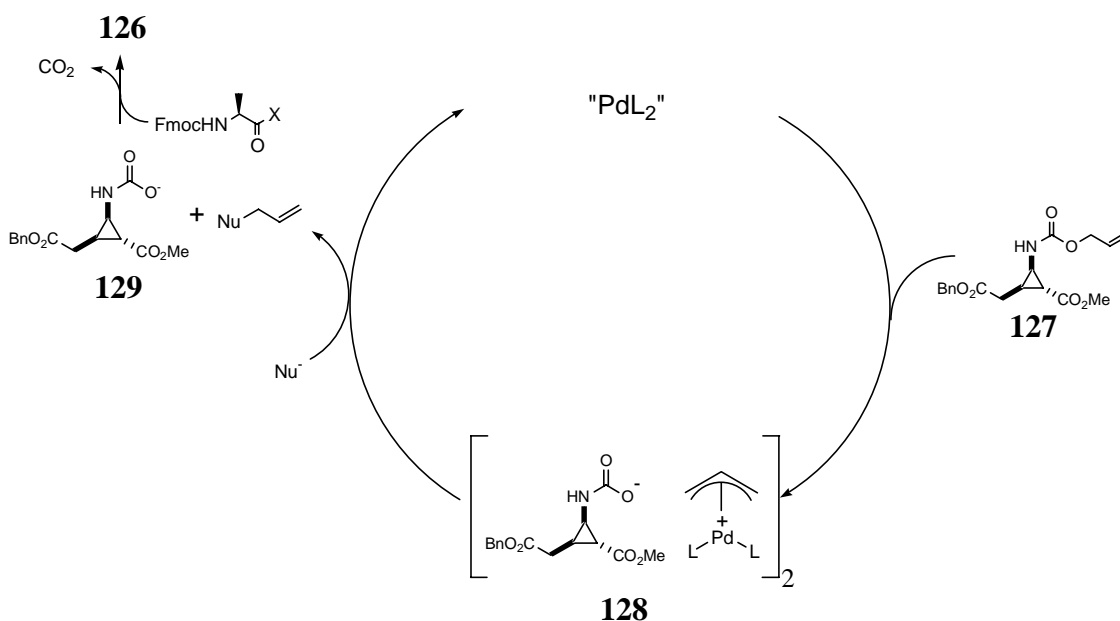
Reaktionsmischung. Unter diesen Bedingungen konnte das Dipeptid **126** in 54 % Ausbeute als Diastereomergemisch (dv=1:1) isoliert werden (Schema 45).



Reagenzien und Bedingungen: a) Fmoc-Alanin (1.5 Äquiv.), EDC (1.5 Äquiv.), HOBT (1.5 Äquiv.), Palladiumtetrakis (0.1 Äquiv.), DABCO (5.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C → r.t., 54 %, dv=1:1;

Schema 45. *N*-Alloc *in situ* Entschützung und Kupplung von **127** zum Dipeptid **126**.

Im Falle der Alloc-Kupplung (Schema 45) sind die Ausbeuten höher als bei der Boc-Kupplung (Schema 43). Dies ist auf eine Stabilisierung der entschützten Zwischenstufe **128** durch Komplexierung des Palladiums zurückzuführen. Ähnliche Komplexe konnten bereits von *Ozawa et al.*⁸⁷ an Allylcarbonaten durch Röntgenstrukturanalysen nachgewiesen werden (Schema 46).



Schema 46. Katalysezyklus der *N*-Alloc *in situ* Entschützung.

Je nach Stabilität des Palladium-Komplexes **128** sind die Ausbeuten der *N*-Alloc-Kupplung im vorliegenden Fall noch weiter optimierbar. Da die *in situ* *N*-Alloc-Entschützung und Kupplung für Festphasenpeptidsynthesen mit β -ACCs eine optimale Methode darstellt, werden Untersuchungen dieser Reaktion Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein.

4.4 IR-Spektroskopie zur Untersuchung von intramolekularen H-Brücken

Wasserstoffbrücken sind eine der wichtigsten Wechselwirkungen in Proteinstrukturen. Obwohl die Energie einer Wasserstoffbrücke im Vergleich zu kovalenten Bindungen gering ist, hat ein komplexes Wasserstoffbrücken-Netzwerk großen Einfluss auf die Struktur von Proteinen.⁸⁸

α -Helices bestehen beispielsweise aus aufeinanderfolgenden $i \leftarrow i+4$ -Wasserstoffbrücken. Dabei dient das Amid N-H der Aminosäure i als Wasserstoffbrücken-Donor und die Amid C=O der Aminosäure $i+4$ als Akzeptor. β -Faltblattstrukturen werden durch Wasserstoffbrücken zwischen zwei Peptidsträngen stabilisiert. Andere Strukturelemente sind β - und γ -turns, durch welche die Peptidkette ihre gesamte Orientierung umkehrt („reverse-turns“). Da durch reverse-turns Pharmakophore nach außen in Richtung der Rezeptoren ausgerichtet werden können, spielen diese turns bei der molekularen Erkennung eine wichtige Rolle.⁸⁹

Die Stabilisierung eines β -turns erfolgt in der Polypeptidkette durch eine $i \leftarrow i+3$ -Wasserstoffbrücke, die eines γ -turns durch eine $i \leftarrow i+2$ -Wasserstoffbrücke (Abbildung 21; vgl. Einleitung, Abbildung 3).

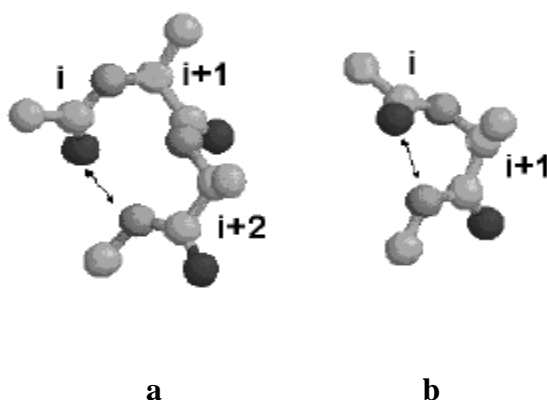


Abbildung 21. β -turn (a) und γ -turn (b)

Die Bedeutung von turns für die Struktur von Proteinen und ihre biologische Aktivität verstärkte das Interesse Möglichkeiten zur Induktion ihrer Ausbildung zu finden.

Rao *et al.* untersuchten mittels Molecular Modelling an den β -ACC-Derivaten **12** und **130** den strukturinduzierenden Effekt dieser Verbindungen. Dabei zeigte sich bei dem *N*-Acyl-Derivat **130** ein globales Minimum, das durch einen achthedrigen wasserstoffverbrückten Ring (C_8) stabilisiert wurde, sowie ein lokales Minimum, welches durch einen Sechsring (C_6) stabilisiert wurde und nur um 1.2 kcal/mol energiereicher war, als die C_8 -Konformation.⁹⁰ Im Gegensatz dazu ist die C_6 -Konformation im β -Alanin-Derivat **131** kaum vorhanden (Abbildung 22).⁹¹

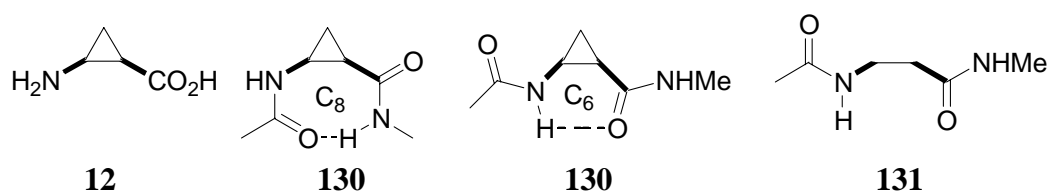


Abbildung 22. Wasserstoffverbrückte C₈ und C₆-Ringe.

Zorn hatte im Rahmen ihrer Dissertation unter anderem die einfachen β -ACCs **132**, **133** und **134** auf die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken mit Hilfe der IR-Spektroskopie untersucht (Abbildung 23). Es wurden 1 mM-Lösungen der β -ACCs vermessen, da sich bei dieser Konzentration auf Grund einer ¹H-NMR-Meßreihe eine Konkurrenz von inter- und intramolekular ausgebildeten Wasserstoffbrücken ausschließen ließ.^{34b)}

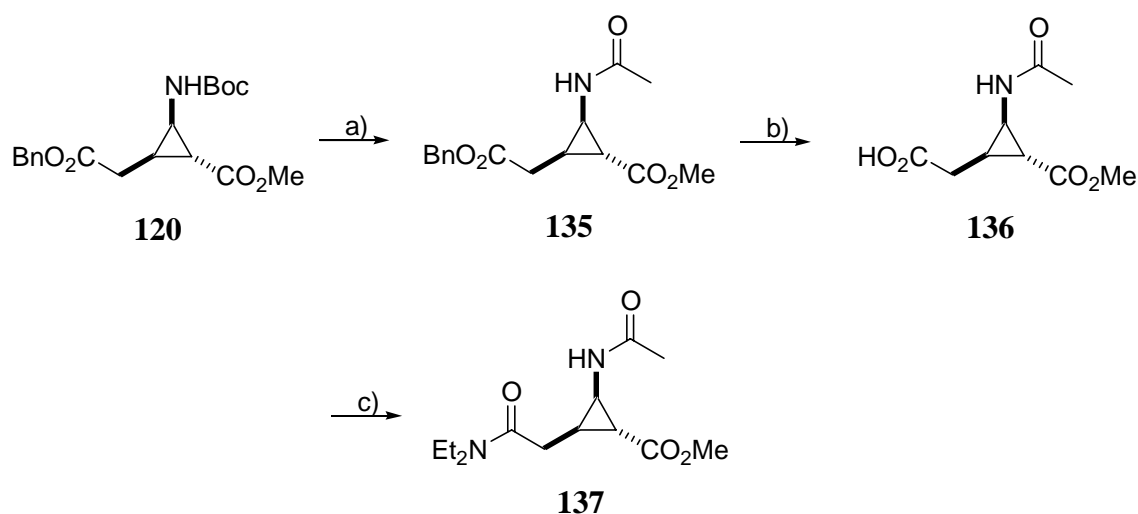
Substanz	NH-Valenz (ungebunden) [cm ⁻¹]	NH-Valenz (gebunden) [cm ⁻¹]
132	3422	–
133	3415	–
134	3423 (Schulter)	3364

Abbildung 23. Die von Zorn untersuchten β -ACC-Derivate und IR-Daten.

Weder für **132** (Carbamat-NH) noch für **133** (Amid-NH) konnte im IR bei Raumtemperatur eine gebundene N-H-Valenzschwingung beobachtet werden. Dieses Ergebnis ließ sich auf die schwache H-Brücken-Akzeptoreigenschaft der Estercarbonylfunktion zurückführen, welche die von Zorn berechnete ungünstige NH \cdots O=C-Geometrie (ca.120°, bevorzugt 180°) nicht übertreffen konnte. Erst die Verbesserung der Akzeptoreigenschaften durch das Diamid **134** kehrte die Verhältnisse um. **134** lag bei Raumtemperatur trotz eines berechneten ungünstigen Winkels von 127° fast quantitativ in gebundener Form vor.

Um nun die Eigenschaften der neuen β -ACC-Derivate mit den IR-Messungen der Verbindungen **132** bis **134** vergleichen zu können, wurde das Derivat **137** als Analogon zu **134** synthetisiert. Dazu wurde ausgehend von **120**, nach Entschützung der Boc-Gruppe mit

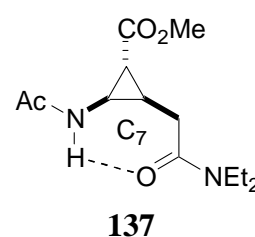
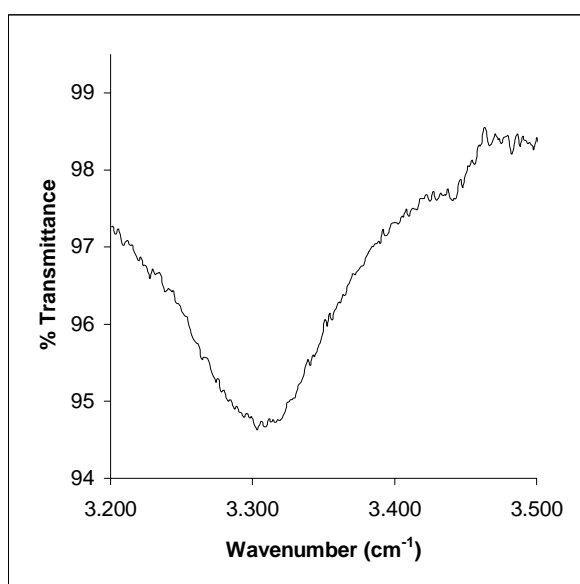
Chlorwasserstoff-gesättigtem Ethylacetat, die Hydrochlorid-Zwischenstufe mit Essigsäurechlorid und Triethylamin als Base acyliert. Das so erhaltene Derivat **135** wurde auf Grund von Problemen bei der Aufreinigung nicht isoliert, sondern der Benzylester des Rohproduktes direkt mit Cyclohexadien unter Palladiumkatalyse hydriert. Die so erhaltene Carbonsäure **136** wurde nach Aktivierung mit EDC und HOBT mit Diethylamin zum Derivat **137** umgesetzt. Nach Aufreinigung des so erhaltenen Produktgemisches mittels präparativer HPLC konnte das Diamid **137** in 25 % Ausbeute isoliert werden (Schema 47).



Reagenzien und Bedingungen: a) *i*) HCl/EE, 0°C, 2 h; *ii*) AcCl (1.5 Äquiv.), Triethylamin (2.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C → r.t., 10 h; b) Cyclohexadien (5.0 Äquiv.), Pd/C(5 %) (0.2 Äquiv.), MeOH, r.t., 5 h; c) EDC (1.0 Äquiv.), HOBT (1.0 Äquiv.), Diethylamin (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, r.t., 12 h, 25 % (3 Stufen).

Schema 47. Synthese des Diamids **137**.

Das IR-Spektrum der 1 mM-Lösung von **137** in Chloroform weist eine deutliche Absorption bei 3305 cm⁻¹ und eine kleine Schulter bei 3440 cm⁻¹ auf. Damit zeigt das Derivat **137** ein analoges Verhalten zum Derivat **134**. Beide Verbindungen liegen bei Raumtemperatur nahezu vollständig in gebundener Form vor (Abbildung 24).



Substanz	NH-Valenz (ungebunden) [cm ⁻¹]	NH-Valenz (gebunden) [cm ⁻¹]
137	3440 (Schulter)	3305

Abbildung 24. IR-NH-Absorption von **137**.

Man geht davon aus, dass ein C₆-Ring in Peptiden, die β -Aminosäuren enthalten, β -turn-ähnliche Strukturen induziert oder stabilisiert.⁹² Bei den Derivaten **132** bis **134** und deren Peptiden zeigte sich, dass der C₆-Ring nur bei dem tertiären Amid **134** stabilisiert wird. Der N- und C-Terminus sind dabei entgegengesetzt, wie in einer gestreckten Kette, orientiert, was eine reverse-turn-Struktur in diesem Fall eher destabilisiert. Bei längeren Peptiden, in denen bessere Geometrien für Wasserstoffbrücken erreicht werden können, verliert die C₆-Konformation an Bedeutung und andere Strukturen werden bevorzugt.^{34b)}

Molecular Modelling Berechnungen ergaben für das β -ACC-Derivat **137** einen wasserstoffverbrückten C₇-Ring mit einem wesentlich günstigeren Winkel von 148° für die Wasserstoffbrücke (Abbildung 25).

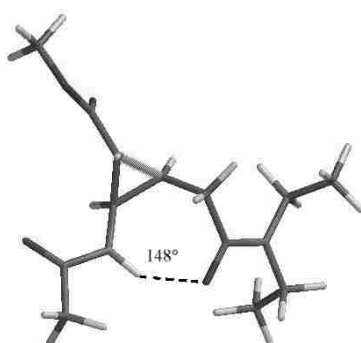


Abbildung 25. Berechnetes globales Minimum (C₇) für **137**.

Die Orientierung des N- und C-Terminus ist bei **137** nicht entgegengesetzt, also nicht linear, und der relativ günstige Winkel in der Wasserstoffbrücke des C₇-Rings spricht für eine gute Stabilisierung, welche u. U. auch in längeren Peptiden von Bedeutung ist. Diese Eigenschaften des β -ACC-Derivates **137** deuten auf die Möglichkeit hin, reverse-turn-Strukturen zu induzieren oder zumindest zu stabilisieren.

Detailliertere Untersuchungen zur Induktion von turn-Strukturen durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken in längeren Peptiden, die β -ACC-Derivate wie **137** enthalten, müssen jedoch in Zukunft noch durchgeführt werden.

C. Experimenteller Teil

1. Allgemeines

¹H-NMR: Bruker DRX-600 (600 MHz), Bruker ARX 400 (400 MHz), Bruker Avance 300 (300 MHz), Bruker AC 250 (250 MHz). Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt in δ (ppm). Chloroform (CDCl_3 , 7.26 ppm), Dimethylsulfoxid (DMSO-D_6 , 2.49 ppm) und Tetramethylsilan (TMS, 0 ppm) wurden als interne Standards benutzt. Die Spektren wurden nach 1. Ordnung ausgewertet, die Kopplungskonstanten in Hertz (Hz) angegeben. Die Charakterisierung der Signalaufspaltung: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett, bs = verbreitertes Singulett, bd = verbreitertes Dublett, bt = verbreitertes Triplet, dd = doppeltes Dublett, dt = doppeltes Triplet, ddd = Dublett eines doppelten Dubletts, dddd = doppeltes Dublett eines doppelten Dubletts. Integrale wurden als relative Anzahl von Atomen angegeben. Diastereomerenverhältnisse wurden aus den Integralen der entsprechenden Protonen in den ¹H-NMR-Spektren ermittelt.

¹³C-NMR: Bruker DRX-600 (150.9 MHz), Bruker ARX 400 (100.6 MHz), Bruker Avance 300 (75.5 MHz), Bruker AC 250 (62.9 MHz). Chloroform (CDCl_3 , 77.0 ppm), Dimethylsulfoxid (DMSO-D_6 , 39.7 ppm) und Tetramethylsilan (TMS, 0 ppm) wurden als interne Standards benutzt. Die Multiplizität der Signale wurde durch DEPT 135-Aufnahmetechnik (DEPT = Distortionsless Enhancement by Polarisation Transfer) bestimmt und wie folgt angegeben: + = primäre oder tertiäre (positives DEPT-Signal), – = sekundäre (negatives DEPT-Signal) und quart. = quarternäre (DEPT-Signalintensität Null) Kohlenstoff-atome. In einigen Fällen wurden zusätzlich DEPT 90-Spektren aufgenommen. Dies wurde durch den Zusatz CH bei den entsprechenden Signalen vermerkt.

IR-Spektren wurden mit einem FT-IR Spektrometer der Firma BioRad (Excalibur Series FT3000MX) aufgenommen.

MS-Spektren: Massenspektroskopische Abteilung der Universitäten Stuttgart bzw. Regensburg, Finnigan MAT 95 und Varian Mat 311 A.

Elementaranalysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung der Universität Regensburg durchgeführt.

Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi SMP 20 im Silikonölbad bestimmt und sind unkorrigiert.

Festphasensynthesen wurden an (4-Formyl-3-methoxyphenoxy)-Polystyrolharz (FMP-Harz) der Firma Polymer Laboratories (Quervernetzung 1 % mit Divinylbenzol, Beladung 1.6 mmol/g, 50-100 mesh) oder an Fmoc-geschütztem Rink-Amid-Polystyrolharz der Firma Advanced Chemtech (Quervernetzung 1 % mit Divinylbenzol, Beladung 0.5 mmol/g, 100-200 mesh) durchgeführt.

Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden auf DC-Aluminiumfolien (Merck) mit Kieselgel 60 F 254, Schichtdicke 0.2 mm, hergestellt. Detektion erfolgte durch UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm oder Entwicklung mit 5 %iger Molybdatophosphorsäure.

Chromatographische Trennungen wurden mit Merck Kieselgel Geduran SI 60 (Korngröße: 63–200 μm , 70–230 mesh) und Flash-Chromatographien mit Merck Kieselgel 60 (230–400 mesh ASTM) durchgeführt.

HPLC-Chromatogramme zur Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse von β -ACC-Derivaten wurden mit einem HPLC-Gerät der Firma Kontron Instruments Modell KromaSystem 2000, HPLC-Detektor 335 und Pumpe 325, mit *n*-Hexan und Ethanol als Lösungsmittel gemessen. Es wurden die chiralen Säulen Chiracel OD als Vorsäule und Chiracel OD-H (0.46 cm x 25 cm) als Hauptsäule der Firma Daicel Chemical Industries, Ltd. verwendet. Reinheitsbestimmungen der β -ACC-Derivate erfolgten an dem HPLC-System Agilent 1100 mit Pumpe BinPump G1312A und Detector DAD G1315B unter Verwendung der achiralen Reversed Phase (RP)-Säule Modell Phenomenex Luna C18 (15 cm x 0.4 cm).

Präparative HPLC-Trennungen erfolgten an einer Knauer HPLC-Anlage mit UV-Detector K-2600 und Pumpe Knauer K1001 unter Verwendung der achiralen Reversed Phase (RP)-Säule Modell Phenomenex Luna C18 (25 cm x 2.1 cm).

Lösungsmittel wurden nach den üblichen Laboratoriumsmethoden gereinigt. THF, Et₂O und Toluol wurden unmittelbar vor Gebrauch über Natrium/Benzophenon bzw. Kalium abdestilliert. Analog wurden CH₂Cl₂, DMSO und DMF über Calciumhydrid abdestilliert. CH₃CN und Aceton wurden über P₄O₁₀ abdestilliert. MeOH wurde 2 h über Magnesium refluxiert, abdestilliert und unter Stickstoff aufbewahrt. Der eingesetzte Petrolether hatte einen Siedebereich von 40–60 °C. Alle Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Kommerziell erhältliche Chemikalien entsprachen p.a. Qualität und wurden wie geliefert eingesetzt.

Sämtliche Reaktionen unter Beteiligung hydrolyseempfindlicher oder luftempfindlicher Chemikalien wurden in im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter vorgetrocknetem Stickstoff als Inertgas durchgeführt. Reagenzien wurden in getrockneten, mit Stickstoff gespülten Glas-oder Kunststoffspritzen zugegeben.

Zur Kühlung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde Aceton/Trockeneis oder ein Kryostat Haake EK 90 verwendet.

(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-tert-allyloxycarbonyl-2-cyclopropylamino-3-carbonsäurephen-acylester-1-carbonsäure (**20**) und (1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-tert-Butoxycarbonyl-*N*-formyl-amino-cyclopropan-1,2-dicarbon-säure-2-fluorenmethylester wurden nach *Gnad* dargestellt.⁴⁸ (1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-[(4-Nitro-benzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbon-säure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester-2-methylester (**54**) und (1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-[(4-Cyano-benzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbon-säure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester-2-methylester (**55**) wurden nach *Röckl*⁶³ und (1*R**, 2*R**, 3*S**)-*N*-tert-Butoxycarbonyl-3-aminocyclopropan-1,2-dicarbon-säure-2-allylester-1-benzylester (**82**) nach *Raach*⁷⁶ synthetisiert. *N*-Boc-1,4-Dihydropyridin wurde nach den Vorschriften von *Fowler et al.* und *Bloom et al.*⁸⁴ dargestellt.

2. Darstellung der Verbindungen

2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift für Peptidkupplungen von *tert*-Butoxycarbonyl-geschützten β -ACC-Derivaten mit Aminosäuren (AAV01): Zur Entschützung der *tert*-Butoxycarbonylgruppe wurde das β -ACC-Derivat (1.0 Äquiv.) bei 0 °C mit einer ges. Lösung von HCl in Ethylacetat (ca. 3 M) versetzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in einer Lösung der Säurekomponente (1.2–2.0 Äquiv.), welche bei 0 °C 30 min mit EDC (1.5–2.0 Äquiv.) und HOBt (1.4–1.8 Äquiv.) in Dichlormethan voraktiviert wurde, suspendiert. Pyridin (1.2 Äquiv.) wurde langsam zugegeben und die Lösung 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde im Vakuum eingengt, der Rückstand in 80 mL Ethylacetat aufgenommen und nacheinander mit 20 mL ges. NaHCO₃-Lsg., zweimal mit 20 mL 1 M KHSO₄-Lsg. und nochmals mit 20 mL ges. NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand an Kieselgel chromatographiert.

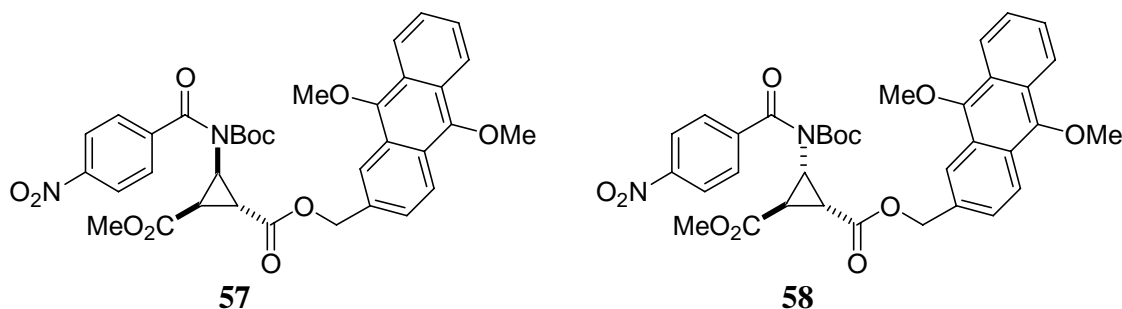
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Abspaltung von Rink-Amid-Harz (AAV02):

Das Harz wurde in einer Glasspritze mit Teflonfritte in 1 mL Dichlormethan/100 mg zum Quellen 1 h bei RT geschüttelt und anschließend abgesaugt. Dann wurde 1 mL einer Mischung aus Dichlormethan/TFA/Triisopropylsilan (94:5:1) pro 100 mg Harz zugegeben, 20 min bei Raumtemperatur geschüttelt und in 0.5 mL einer 10 %igen Lösung von Pyridin in Dichlormethan abgesaugt. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Die vereinigten Abspaltungslösungen wurden zur Trockene eingengt, in Methanol aufgenommen und das Produkt mit kaltem Wasser bzw. kaltem Diethylether ausgefällt, abgesaugt, zur Trockene eingengt und im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cyclopropanierung (AAV03):

Kupfer-(II)-triflat (0.03 Äquiv.) wurde in 5 mL absolutem Dichlormethan unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und mit 1 Tropfen Phenylhydrazin pro 2 mmol (1.0 Äquiv.) Substrat versetzt. Zur erhaltenen Suspension wurde nach einer halben Stunde das Substrat (1.0 Äquiv.) zugegeben und Diazoessigsäureethylester bzw. Diazoessigsäuremethylester (1.4–2.0 Äquiv.) als Lösung in Dichlormethan innerhalb von zehn Stunden mit Hilfe einer Spritzenpumpe zugetropft. Am nächsten Tag wurde die Mischung über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Laufmittel: Dichlormethan), eingengt und an Kieselgel chromatographiert.

2.2 Synthese der Verbindungen



(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-[*tert*-Butoxycarbonyl-(4-nitro-benzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester-2-methylester (57) und (1*R**, 2*R**, 3*S**)-3-[*tert*-Butoxycarbonyl-(4-nitro-benzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl) ester-2-methylester (58):**

Zu einer gekühlten (-10 °C, Eis/NaCl) Lösung von 200 mg (0.357 mmol, 1.0 Äquiv.) *cis*-3-(4-Nitrobenzoylamino)-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester-2-methylester (**54**) in 20 mL Acetonitril wurden unter Rühren 156 mg (0.71 mmol, 2.0 Äquiv.) Di-*tert*-butyl dicarbonat und 44 mg (0.357 mmol, 1.0 Äquiv.) DMAP gegeben und gerührt bis die Lösung auf Raumtemperatur aufgetaut war (ca. 10 h). Anschließend wurde die Mischung mit 10 mL Ethylacetat verdünnt zweimal mit 20 mL Wasser und zweimal mit 10 mL 1 N KHSO₄-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat) und man erhielt 160 mg (0.24 mmol, 68 %) als Mischung der beiden Diastereomere (dv = 1.5:1), welche mittels präparativer HPLC getrennt werden konnten.

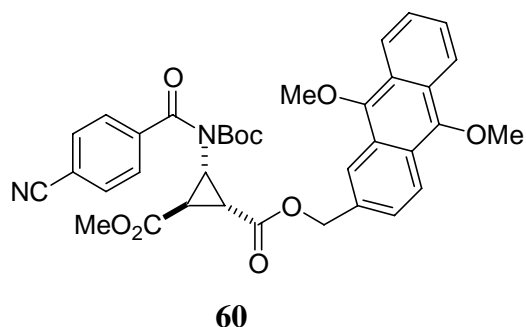
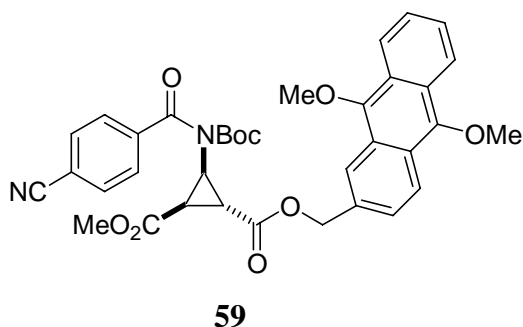
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-[*tert*-Butoxycarbonyl-(4-Nitro-benzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester-2-methylester (57)**

R_f = 0.30 (Petrolether/Ethylacetat 2:1).-**Fp.** = 78 °C.-**IR** (KBr) ν = 3442, 3054, 2976, 2945, 1750, 1724, 1692, 1525, 1453, 1367, 1306, 1269, 1257, 1209, 1173, 1158, 1117, 962, 883, 851, 770 cm⁻¹.-**¹H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.69 (dd, *J* = 4.9, 5.9 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 2.86 (dd, *J* = 5.9, 7.9 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 3.56 (dd, *J* = 4.9, 7.9 Hz, 1H, cyclopropyl-H), 3.78 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.10 (s, 3H, OCH₃), 4.11 (s, 3H, OCH₃), 5.28 (s, 2H, CH₂), 7.44-7.68 (m, 5H, aromat.-CH), 8.08-8.31 (m, 6H, aromat.-CH).-**¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 27.4 (+, C(CH₃)₃), 29.7 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 30.4 (+, CH, cyclopropyl.-CH), 39.7 (+, Cyclopropyl-CH), 52.6 (+, OCH₃), 63.2 (+, OCH₃), 63.3 (+, OCH₃), 67.9 (-CH₂), 84.7 (C_{quart.}, C(CH₃)₃), 122.4 (+, CH, aromat.-CH), 122.6 (+, CH, 2

aromat.-CH), 123.0 (+, CH, aromat.-CH), 123.3 (+, aromat.-CH), 124.4 (C_{quart.}, aromat.-C), 125.3 (C_{quart.}, aromat.-C), 125.5 (+, CH, 2 aromat.-CH), 125.7 (+, CH, 2 aromat.-CH), 128.8 (+, CH, 2 aromat.-CH), 132.0 (C_{quart.}, 2 aromat.-C), 142.4 (C_{quart.}, aromat.-C), 148.4 (C_{quart.}, aromat.-C), 148.7 (C_{quart.}, aromat.-C), 149.0 (C_{quart.}, aromat.-C), 151.6 (C_{quart.}, aromat.-C), 168.5 (C_{quart.}, CO), 170.0 (C_{quart.}, 2 CO), 172.2 (C_{quart.}, CO).-MS (FAB): m/z (%) = 658.5 (100) [M^{•+}].-HRMS (C₃₅H₃₄N₂O₁₁): ber. 658.21626, gef. 658.21686

(1R*, 2R*, 3S*)-3-[tert-Butoxycarbonyl-(4-Nitrobenzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-di-carbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester 2-methylester (58):

R_f = 0.29 (Petrolether/Ethylacetat 2:1).-**Fp.** = 71 °C.-**IR** (KBr): ν = 3442, 3054, 2976, 2945, 1750, 1724, 1692, 1525, 1453, 1367, 1306, 1269, 1257, 1209, 1173, 1158, 1117, 962, 883, 851, 770 cm⁻¹.-**¹H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.23 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.69 (dd, J = 4.8, 5.9 Hz, Cyclopropyl-H), 2.83 (dd, J = 5.9, 7.9 Hz, Cyclopropyl-H), 3.62 (dd, J = 4.7, 7.8 Hz, 1H, cyclopopyl-H), 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.11 (s, 3H, OCH₃), 4.13 (s, 3H, OCH₃), 5.38 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CH₂), 5.46 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CH₂), 7.44-7.54 (m, 3H, aromat.-CH), 7.81-7.91 (m, 2H, aromat.-CH), 8.24-8.33 (m, 6H, aromat.-CH).-**¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 27.5 (+, C(CH₃)₃), 29.8 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 30.4 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 39.7 (+, Cyclopropyl-CH), 52.5 (+, OCH₃), 63.3 (+, OCH₃), 63.4 (+, OCH₃), 67.9 (-CH₂), 84.7 (C_{quart.}, C(CH₃)₃), 122.4 (+, CH, aromat.-C), 122.6 (+, CH, 2 aromat.-CH), 123.0 (+, CH, aromat.-CH), 123.3 (+, aromat.-CH), 124.4 (C_{quart.}, aromat.-C), 125.3 (C_{quart.}, aromat.-C), 125.5 (+, CH, 2 aromat.-CH), 125.7 (+, CH, 2 aromat.-CH), 128.8 (+, CH, 2 aromat.-CH), 132.0 (C_{quart.}, 2 aromat.-C), 142.4 (C_{quart.}, aromat.-C), 148.4 (C_{quart.}, aromat.-C), 148.7 (C_{quart.}, aromat.-C), 149.0 (C_{quart.}, aromat.-C), 151.6 (C_{quart.}, aromat.-C), 168.5 (C_{quart.}, CO), 170.0 (C_{quart.}, 2 CO), 172.2 (C_{quart.}, CO).-MS (FAB): m/z (%) = 658.5 (100) [M^{•+}].-HRMS (C₃₅H₃₄N₂O₁₁): ber. 658.21626, gef. 658.21686



(1R*, 2R*, 3R*)-3-[tert-Butoxycarbonyl-(4-Cyanobenzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester-2-methylester (59) und (1R*, 2R*, 3S*)-3-[tert-Butoxycarbonyl-(4-Cyanobenzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester-2-methylester (60):

Zu einer gekühlten (-10 °C, Eis/NaCl) Lösung von 175 mg (1.0 Äquiv., 0.325 mmol) *cis*-3-(4-Cyanobenzoylamino)-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester-2-methylester (**55**) in 20 mL Acetonitril wurden unter rühren 142 mg (2.0 Äquiv., 0.65 mmol) Di-*tert*-butyl dicarbonat und 40 mg (1.0 Äquiv., 0.325 mmol) DMAP gegeben und gerührt bis die Lösung auf Raumtemperatur aufgetaut war (ca. 10 h). Anschließend wurde die Mischung mit 10 mL Ethylacetat verdünnt zweimal mit 20 mL Wasser und zweimal mit 10 mL 1 N KHSO₄-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 3:1) und man erhielt 130 mg (0.20 mmol, 63 %) als Mischung der beiden Diastereomere (dv: *trans*/*cis* 1:1.05), welche mittels präparativer HPLC getrennt werden konnten.

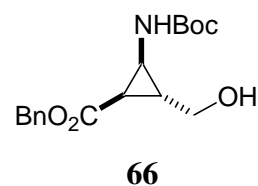
(1R*, 2R*, 3R*)-3-[tert-Butoxycarbonyl-(4-Cyanobenzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester-2-methylester (59):

R_f = 0.32 (Petrolether/Ethylacetat 2:1). -Fp. = 80 °C. -IR (KBr) ν = 3448, 2981, 2231, 1739, 1691, 1451, 1367, 1278, 1154, 1071, 967, 772 cm⁻¹. -¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.66 (dd, J = 4.8, 5.9 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 2.86 (dd, J = 5.9, 7.9 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 3.56 (dd, J = 4.8, 7.9 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 3.78 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.11 (s, 3H, OCH₃), 4.12 (s, 3H, OCH₃), 5.28 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CH₂), 5.35 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CH₂), 7.67-7.45 (m, 7H, aromat.-CH), 8.33-8.23 (m, 4H, aromat.-CH). -¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 27.4 (+, 3C(CH₃)₃), 30.1 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 30.3 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 39.7 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 52.6 (+, OCH₃), 63.2 (+, OCH₃), 63.4 (+, OCH₃), 67.9 (-, CH₂), 84.6 (C_{quart.}, C(CH₃)₃), 115.4 (C_{quart.}, CN), 117.8 (C_{quart.}, aromat.-C), 122.6 (+, CH, 2 aromat.-CH), 123.5 (+, CH, aromat.-CH), 124.4 (C_{quart.}, 2 aromat.-C), 125.3

(+, CH, 2 arom.-CH), 125.3 (C_{quart.}, 2 arom.-C), 125.6 (+, CH, 2 arom.-CH), 128.6 (+, CH, 2 arom.-CH), 131.9. (+, CH, 2 arom.-CH), 132.0 (C_{quart.}, arom.-C), 137.1 (C_{quart.}, arom.-C), 148.5 (C_{quart.}, arom.-C), 148.7 (C_{quart.}, arom.-C), 158.6 (C_{quart.}, NCO), 165.6 (C_{quart.}, NCO), 168.5 (C_{quart.}, CO), 170.0 (C_{quart.}, CO).-**MS** (FAB): m/z (%) = 638.1 [M^{•+}].-**HRMS** (C₃₆H₃₄N₂O₉): ber. 638.22640, gef. 638.22517.

(1R*, 2R*, 3S*)-3-[tert-Butoxycarbonyl-(4-Cyanobenzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester-2-methylester (60):

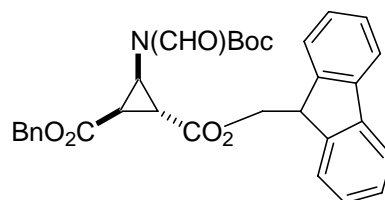
R_f = 0.31 (Petrolether/Ethylacetat 2:1).-**Fp.** = 75 °C.-**IR** (KBr) ν = 3448, 2982, 2230, 1739, 1691, 1451, 1367, 1277, 1154, 1070, 968, 771 cm⁻¹.-**¹H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.22 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.67 (dd, J = 4.7, 5.8 Hz, Cyclopropyl CH), 2.82 (dd, J = 5.8, 7.8 Hz, Cyclopropyl CH), 3.61 (dd, J = 4.7, 7.8 Hz, 1H, Cyclopropyl CHN), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.11 (s, 3H, OCH₃), 4.12 (s, 3H, OCH₃), 5.38 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CH₂), 5.46 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CH₂), 7.46-7.55 (m, 3H, arom.-CH), 7.68-7.79 (m, 4H, arom.-CH), 8.27-8.32 (m, 4H, arom.-CH).-**¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 27.5 (+, C(CH₃)₃), 29.9 (+, Cyclopropyl-CH), 30.3 (+, Cyclopropyl-CH), 39.6 (+, Cyclopropyl-CH), 52.5 (+, OCH₃), 63.3 (+, OCH₃), 63.4 (+, OCH₃), 67.8 (-CH₂), 84.6 (C_{quart.}, C(CH₃)₃), 115.4 (C_{quart.}, CN), 117.8 (C_{quart.}, arom.-C), 122.2 (+, CH, arom.-C), 122.6 (+, 2 arom.-CH), 123.5 (+, arom.-CH), 124.4 (C_{quart.}, 2 arom.-C), 125.3 (+, arom.-CH), 125.3 (C_{quart.}, 2 arom.-C), 125.3 (C_{quart.}, 2 arom.-C), 125.6 (+, 2 arom.-CH), 128.6 (+, 2 arom.-CH), 131.9 (+, 2 arom.-CH), 132.0 (C_{quart.}, arom.-C), 137.1 (C_{quart.}, arom.-C), 148.5 (C_{quart.}, arom.-C), 148.7 (C_{quart.}, arom.-C), 158.6 (C_{quart.}, NCO), 168.9 (C_{quart.}, NCO), 169.5 (C_{quart.}, CO), 172.6 (C_{quart.}, CO).-**MS** (FAB): m/z (%) = 638.2 [M^{•+}].-**HRMS** (C₃₆H₃₄N₂O₉): ber. 638.22640, gef. 638.22517.



(1R*, 2S*, 3R*)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-hydroxymethyl-cyclopropanecarbonsäurebenzylester (66):

Eine gekühlte (-10 °C, Eis/NaCl) Lösung von 330 mg (1.0 Äquiv., 0.98 mmol) 70 in 5 mL THF wurde mit 160 mg (1.0 Äquiv., 0.98 mmol) CDI versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurden langsam 393 mg (5.0 Äquiv., 4.92 mmol, 0.49 mL) BH₃·DMS zugegeben und 2.5 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde langsam mit 5 mL Methanol

gequencht, eingengt und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde dreimal mit 5 mL 1 N KHSO₄-Lösung extrahiert. Danach wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 1:1 R_f (**66**) = 0.33) erhielt man 250 mg (0.780 mmol, 80 %) **66** als farblosen Feststoff (F_p = 66 °C). Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. - ¹H-NMR (**66**, CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.78–1.87 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 1.93 (dd, J = 7.8, 5.5 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 2.88 (br s, 1H, OH), 3.22–3.27 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.46–3.53 (m, 1H, CH₂), 3.62–3.67 (m, 1H, CH₂), 5.10 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.17 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.47 (br s, 1H, NH), 7.32–7.37 (m, 5H, Ph-H).

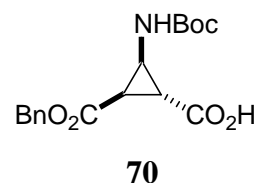
**69**

(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-formyl-amino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-fluorenmethylester-2-benzylester (**69**):**

3.20 g (7.01 mmol, 1.0 Äquiv.) (1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-formyl-amino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-2-fluorenmethylester wurden in 30 mL DMF gelöst und mit 1.20 g (14.02 mmol, 2.0 Äquiv.) NaHCO₃ und 6.0 g (4.16 mL, 35.05 mmol, 5.0 Äquiv.) Benzylbromid versetzt. Man ließ die Lösung 3 d bei RT rühren, gab dann je 20 mL Ethylacetat und Wasser dazu und trennte die Phasen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit je 20 mL 1N KHSO₄-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Petrolether/Ethylacetat 3:1, R_f (**69**) = 0.40). Man erhielt 3.26 g (6.00 mmol, 85 %) **69** als gelben Feststoff (F_p = 53 °C).

¹H-NMR (**69**, CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.52 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.68 (dd, J = 5.8, 7.8 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 2.81 (dd, J = 5.8, 5.0 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 3.22 (dd, J = 5.0, 7.8 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 4.27 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CH₂CH), 4.39 (dd, J = 7.3, 10.6 Hz, 1H, CH₂CH), 4.50 (dd, J = 7.3, 10.6 Hz, 1H, CH₂CH), 5.06 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.20 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 7.30–7.44 (m, 9H, aromat.-H), 7.61–7.68 (m, 2H, aromat.-H), 7.76–7.78

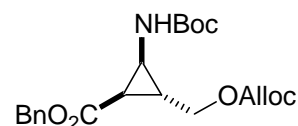
(m, 2H, arom.-H), 9.16 (s, 1H, NCHO).-¹³C-NMR (**69**, 75.5 MHz, CDCl₃): δ = 27.9 (+, C(CH₃)₃), 28.0 (+, Cyclopropyl-CH), 28.3 (+, Cyclopropyl-CH), 29.3 (+, CH₂CH), 35.6 (+, Cyclopropyl-CH), 76.3 (-, CH₂), 76.6 (-, CH₂), 85.9 (C_{quart.}, -C(CH₃)₃), 120.1 (+, 2 arom.-CH), 125.2 (+, 2 arom.-CH), 127.2 (+, 2 arom.-CH), 127.9 (+, 2 arom.-CH), 128.4 (+, arom.-CH), 128.5 (+, 2 arom.-CH), 126.7 (+, 2 arom.-CH), 135.1 (C_{quart.}, arom.-C), 141.3 (C_{quart.}, 2 arom.-C), 143.4 (C_{quart.}, arom.-C), 143.5 (C_{quart.}, arom.-C), 152.0 (C_{quart.}, CO₂C(CH₃)₃), 163.3 (+, NCHO), 168.0 (C_{quart.}, CO₂Bn), 169.8 (C_{quart.}, CO₂Fm).-IR (KBr): ν = 3442, 3066, 3037, 2980, 2937, 1728, 1609, 1477, 1451, 1369, 1386, 1289, 1246, 1171, 1055, 1022, 950, 903, 848, 790, 756, 740 cm⁻¹.-MS (ESI(NH₄OAc)): m/z (%) = 559 (100) [M+NH₄⁺], 1100 (9) [2M+NH₄⁺], 442 (50) [M-Boc+H⁺].-C₃₂H₃₁NO₇ (542.6): ber. C 70.87, H 5.77, N 2.59 gef. C 69.79, H 5.65, N 2.58.



(1R*, 2R*, 3S*)-3-tert-Butoxycarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäuremonobenzyylester (70):

5.43 mg (1.0 Äquiv., 10.0 mmol) **69** wurden bei Raumtemperatur 30 min in 50 mL einer 20 %igen Lösung von Diethylamin in Dichlormethan gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 30 mL 1N KHSO₄-Lösung angesäuert, die Phasen getrennt, und die organische Phase dreimal mit 20 mL 1N KHSO₄-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über NaSO₄ getrocknet und eingeengt. Nach Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Cyclohexan (1:9) erhielt man 3.05 mg (9.1 mmol, 91 %) **70** als schwach gelben Feststoff. (**Fp** = 114–118 °C). Die spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein.

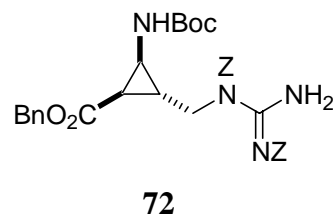
¹H-NMR (**70**, CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.19–2.30 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 2.54 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 3.84 (br s, 1H, Cyclopropyl-H), 5.14 (s, 2H, CH₂Ph), 5.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NHBoc), 6.10 (br s, 1H, CO₂H), 7.33–7.39 (m, 5H, Ph-H).

**71**

(1*R, 2*R**, 3*S**)-2-Allyloxycarbonyloxymethyl-3-tert-butoxycarbonylamino-cyclopropanecarbonsäurebenzylester (71):**

70 mg (0.22 mmol, 1.0 Äquiv.) **66** wurden in 1 mL Pyridin gelöst, auf 0 °C abgekühlt und mit 29 mg (0.24 mmol, 1.1 Äquiv.) Allyloxycarbonylchlorid versetzt, und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung mit 10 mL Ethylacetat verdünnt und dreimal mit 10 mL 1M KHSO₄ extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Man erhielt 68 mg (0.17 mmol, 76 %) **71** als farbloses Öl.

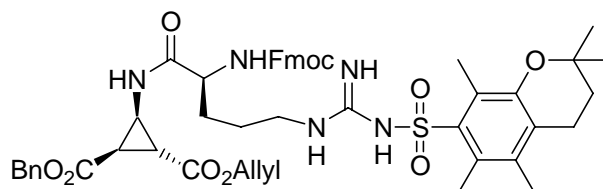
¹H NMR (**71**, CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.93-2.04 (m, 2H, 2 Cyclopropyl-H), 3.41 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 4.11 (dd, J = 7.4, 11.6 Hz, 1H, CHCH₂O), 4.22 (dd, J = 7.4, 11.6 Hz, 1H, CHCH₂O), 4.61 (d, J = 5.8 Hz, 2H, CO₂CH₂CH), 5.09 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.24-5.38 (m, 2H, CO₂CH₂CHCH₂), 5.85-5.98 (m, 1H, CO₂CH₂CHCH₂), 7.29-7.46 (m, 5H, Ph).-**¹³C-NMR** (**71**, CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 24.3 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 26.1 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 28.3, (+, C(CH₃)₃), 35.7 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 67.0 (-, CH₂, CHCH₂O), 67.3 (-, CH₂, OCH₂CHCH₂), 68.7 (-, CH₂, CH₂Ph), 80.0 (C_{quart.}, C(CH₃)₃), 119.2 (-, CH₂, OCH₂CHCH₂), 128.3 (+, CH, 2C, Ph-C), 128.4 (+, CH, 2C, Ph-C), 128.6 (+, CH, Ph-C), 131.4 (+, CH, OCH₂CHCH₂), 135.5 (C_{quart.}, Ph-C), 154.7 (C_{quart.}, CO₂C(CH₃)₃), 155.7 (C_{quart.}, CO₂Bn), 170.6 (C_{quart.}, OCO₂Allyl).-**IR** (Dichlormethan): ν = 3893, 3808, 3666, 3435, 3157, 3093, 3006, 2901, 2748, 2632, 2476, 2342, 2253, 1512, 1455, 1385, 1089, 923, 881, 647 cm⁻¹.-**MS** (CI(NH₃)): m/z (%) = 406.2 (15) [M+H⁺], 367.2 (100) [M-^tBu+NH₄⁺], 204.1 (35) [M-Boc-Alloc+H⁺].-**HRMS** (C₂₁H₂₈NO₇): ber. 406.1866, gef. 406.1871.



(1*R, 2*S**, 3*S**)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(*N,N'*-dibenzylloxycarbonyl-guanidino-methyl)-cyclopropanecarboxylic acid benzyl ester (72):**

0.48 g (1.5 mmol, 1.0 Äquiv.) **66** wurden in 20 mL THF gelöst und mit 0.59 g (2.23 mmol, 1.5 Äquiv.) Triphenylphosphin, 1.11 g (2.97 mmol, 2.0 Äquiv.) Bis-Z-Guanidin versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 0.39 g (0.35 mL, 2.23 mmol, 1.5 Äquiv.) DEAD langsam zugetropft 2 d bei RT gerührt. Danach wurde die Lösung eingeeengt, in 10 mL Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit 10 mL Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 5:1- > 3:1, *R_f* (**72**) = 0.23). Man Erhielt 0.77 g (1.23 mmol, 82 %) **72** als farblosen Feststoff (*Fp* = 53 °C).

¹H-NMR (**72**, CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.87-1.94 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 1.98-2.02 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.32-3.34 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.88-4.11 (m, 2H, CH₂), 5.05-5.23 (m, 7H, 3 x CH₂Ph + NH), 7.21-7.33 (m, 15H, 3 x Ph-H), 9.2 (bs, 1H, Guanidin-NH₂), 9.41 (bs, 1H, Guanidin-NH₂).-¹³C-NMR (**72**, CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 25.0 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 27.2 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 28.3 (+, C(CH₃)₃), 36.4 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 47.5 (-, CH₂N), 66.7 (-, NC(O)OCH₂Ph), 67.0 (-, NC(O)OCH₂Ph), 69.4 (-, CO₂CH₂Ph), 79.8 (C_{quart.} C(CH₃)₃), 127.1 (+, CH, aromat.-C), 127.4 (+, CH, aromat.-C), 127.8 (+, CH, aromat.-C), 128.0 (+, CH, aromat.-C), 128.2 (+, CH, aromat.-C), 128.3 (+, CH, 2 aromat.-C), 128.4 (+, CH, aromat.-C), 128.6 (+, CH, 2 aromat.-C), 128.7 (+, CH, aromat.-C), 128.8 (+, CH, 2 aromat.-C), 128.9 (+, CH, aromat.-C), 129.0 (+, CH, aromat.-C), 134.3 (C_{quart.}, aromat.-C), 135.7 (C_{quart.}, aromat.-C), 136.9 (C_{quart.}, aromat.-C), 155.6 (C_{quart.}, NC(N)N), 155.9 (C_{quart.}, CO₂C(CH₃)₃), 160.4 (C_{quart.}, NCO₂Bn), 163.7 (C_{quart.}, NCO₂Bn), 172.7 (C_{quart.}, CO₂Bn).-IR (KBr): ν = 3399, 3243, 3263, 3064, 3034, 2976, 2893, 1800, 1652, 1612, 1558, 1497, 1382, 1275, 1174, 1097, 1007, 949, 908, 809, 740 cm⁻¹.-MS (FAB): *m/z* (%) = 631.2 (100) [MH⁺].-C₃₄H₃₈N₄O₈ (630.69): ber. C 64.75, H 6.07, N 8.88, gef. C 64.39, H 5.63, N 8.92.

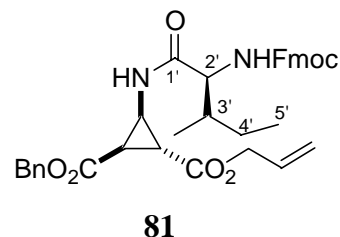
**80**

(1*R, 2*R**, 3*S**, 2'*S*)-3-[2-(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-5-(*N*'-penta-methylchroman-guanidino)-pentanoylamino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-allyl-ester-2-benzylester (**80**):**

1.85 g (4.94 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-*tert*-Butoxycarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure 1-allylester 2-benzylester (**82**) wurden nach **AAV01** entschützt und mit 3.93 g (5.93 mmol, 1.2 Äquiv.) N-Fmoc-N'-Pmc-Arginin, 1.14 g (5.93 mmol, 1.2 Äquiv.) EDC, 0.74 g (5.44 mmol, 1.1 Äquiv.) HOBt und 0.86 g (0.88 mL, 10.9 mmol, 2.2 Äquiv.) Pyridin in 20 mL Dichlormethan umgesetzt. Der kristalline Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 1:1, **R_f** (**80**) = 0.18) und man erhielt 3.2 g (3.5 mmol, 71 %) **80** als farblosen Feststoff (**Fp**: 109-114 °C) einer Mischung aus zwei Diastereomeren (dv = 1:1).

¹H-NMR (**80**, CDCl₃, 300 MHz, Signalverdoppelung durch Diastereomere): δ = 1.23-1.28 (m, 8H, 2 x CH₃ (Pmc) + Arg-CH₂), 1.55 (bs, 2H, Arg-CH₂), 1.72-1.78 (m, 2H, Pmc-CH₂), 1.85 (bs, 2H, Pmc-CH₂), 2.05-2.09 (m, 3H, Cyclopropyl-H + Arg-CH₂), 2.53-2.60 (m, 10H, 3 x Pmc CH₃ + Cyclopropyl-C), 3.20 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 3.85-3.92 (m, 1H, 2'-H), 4.06-4.30 (m, 3H, NCO₂CH₂CH), 4.41-4.48 (m, 2H, CO₂CH₂CHCH₂), 4.92-5.31 (m, 4H, CO₂CH₂Ph + CO₂CH₂CHCH₂), 5.75-5.91 (m, 1H, CO₂CH₂CHCH₂), 6.21 (bs, 1H, NH), 6.37 (bs, 2H, NH), 7.20-7.75 (m, 13H, Ph-H, + Fm-H). **¹³C-NMR** (**80**, CDCl₃, 75.5 MHz, Signalverdoppelung durch Diastereomere): δ = 12.2 (+, Pmc-CH₃), 17.6 (+, Pmc-CH₃), 18.7 (+, Pmc-CH₃), 21.4 (-, CH₂), 25.3 (-, CH₂), 26.7 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 26.7 (+, 2 x Pmc-CH₃), 28.0 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 29.1 (-, CH₂), 32.7 (-, CH₂), 36.7 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 40.7 (-, CH₂), 55.1 (+, CH, 2'-CH), 47.0 (+, CH, NCO₂CH₂CH), 55.1 (+, CH, 2'-CH), 60.5 (C_{quart.}, OC(CH₃)₂CH₂), 66.2 (-, NCO₂CH₂CH), 67.2 (-, CH₂Ph + CO₂CH₂CHCH₂), 118.0 (C_{quart.}, aromat.-C), 118.8 (-, CO₂CH₂CHCH₂), 119.1 (-, CH₂), 119.9 (+, CH, 2 aromat.-CH), 124.1 (C_{quart.}, aromat.-C), 125.2 (+, CH, aromat.-CH), 125.3 (+, CH, aromat.-CH), 127.1 (+, CH, aromat.-CH), 127.7 (+, CH, aromat.-CH), 128.2 (+, CH, 2 aromat.-CH), 128.4 (+, CH, aromat.-CH), 128.6 (+, CH, aromat.-CH), 128.7 (+, CH, 2 aromat.-CH), 131.2 (+, CH, CO₂CH₂CHCH₂), 131.5 (+, CH, aromat.-CH), 134.9 (C_{quart.}, aromat.-C), 135.1 (C_{quart.},

aromat.-C), 135.5 ($C_{\text{quart.}}$, aromat.-C), 141.3 ($C_{\text{quart.}}$, aromat.-C), 143.7 ($C_{\text{quart.}}$, 2 aromat.-C), 145.1 ($C_{\text{quart.}}$, aromat.-C), 153.7 ($C_{\text{quart.}}$, $\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}$), 156.3 ($C_{\text{quart.}}$, NCOCHN), 156.5 ($C_{\text{quart.}}$, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 169.4 ($C_{\text{quart.}}$, CO_2Allyl), 173.0 + 173.4 ($C_{\text{quart.}}$, CO_2Bn).-**IR** (KBr): $\nu = 3436, 3350, 3066, 2973, 2936, 1725, 1690, 1620, 1548, 1450, 1384, 1352, 1247, 1169, 1031, 926, 752, 741, 698 \text{ cm}^{-1}$.-**MS** (ESI(NH_4OAc)): m/z (%) = 920.5 (100) [$\text{M}+\text{H}^+$].- ($\text{C}_{50}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$): ber. C 65.27, H 6.24, N 7.61 gef. C 64.79, H 5.87, N 7.29.

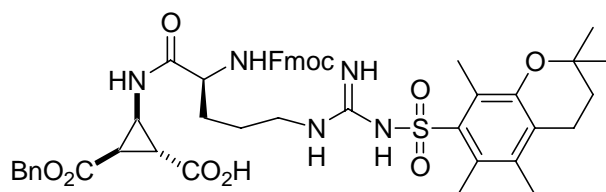


(1*R, 2*R**, 3*S**, 2'*S*, 3'*S*)-3-[2-(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-allylester-2-benzyl-ester (81):**

1.21 g (3.22 mmol, 1.0 Äquiv.) 3-*tert*-Butoxycarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure 1-allylester 2-benzylester (**82**) wurden nach **AAV01** entschützt und mit 1.71 g (4.83 mmol, 1.5 Äquiv.) N-Fmoc-Isoleucin, 0.93 g (4.83 mmol, 1.5 Äquiv.) EDC, 0.61 g (4.51 mmol, 1.4 Äquiv.) HOBt und 0.56 g (0.57 mL, 7.08 mmol, 2.2 Äquiv.) Pyridin in 20 mL Dichlormethan umgesetzt. Der kristalline Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 3:1, R_f (**81**) = 0.21) und man erhielt 1.7 g (2.78 mmol, 86 %) **81** (dv 1:1) als farblosen Feststoff (**Fp**: 119-121 °C)

$^1\text{H-NMR}$ (81**, CDCl_3 , 300 MHz, Signalverdoppelung durch Diastereomere):** $\delta = 0.86\text{-}0.99$ (m, 12H, 3'- CHCH_3 + 5'- CH_3), 1.10-1.12 (m, 2H, 4'- CH_2 , 1. Diastereomer), 1.33-1.37 (m, 2H, 4'- CH_2 , 2. Diastereomer), 1.40-1.45 (m, 2H, 3'- CHCH_3 , beide Diastereomere), 1.88 (bs, 2H, 2'- CH , beide Diastereomere), 2.30-2.37 (m, 2H, Cyclopropyl-H, beide Diastereomere), 2.55-2.60 (m, 2H, Cyclopropyl-H, beide Diastereomere), 4.04-4.08 (m, 2H, Cyclopropyl-H, beide Diastereomere), 4.21-4.29 (m, 2H, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CH}$, beide Diastereomere), 4.39-4.43 (m, 4H, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CH}$, beide Diastereomere), 4.51-4.5 (m, 4H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$, beide Diastereomere), 5.06-5.14 (m, 4H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, beide Diastereomere), 5.19-5.41 (m, 6H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ + NH , beide Diastereomere), 5.82-5.91 (m, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$, beide Diastereomere), 7.0-7.88 (m, 26H, aromat.-H, beide Diastereomere).- **$^{13}\text{C-NMR}$ (**81**, CDCl_3 , 75.5 MHz, Signalverdoppelung durch Diastereomere):** $\delta = 11.5$ (+, 5'- CH_3), 15.5 (+, 4'- CH_2CH_3), 24.7 (-, 4'- CH_2CH_3), 26.1 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 28.7 +28.9 (+, CH,

Cyclopropyl-CH), 35.9+36.0 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 37.35 (+, CH, 3'-CH), 47.2 (+, CH, NCO₂CH₂CH), 58.4 (-, NCO₂CH₂CH), 59.7 (+, CH, 2'-CH), 66.2 (-, CH₂Ph), 67.2+67.5 (-, CO₂CH₂CHCH₂), 119.1 + 119.2 (-, CO₂CH₂CHCH₂), 120.0 (+, CH, 2 arom.-C), 125.1 (+, CH, arom.-CH), 127.1 (+, CH, 2 arom.-CH), 127.7 (+, CH, 2 arom.-CH), 128.4 (+, CH, arom.-CH), 128.5 (+, CH, arom.-CH), 128.6 (+, CH, arom.-CH), 128.7 (+, CH, 2 arom.-CH), 131.2 (+, CH, CO₂CH₂CHCH₂), 131.4 (+, CH, arom.-CH), 135.0 (C_{quart.}, arom.-C), 141.3 (C_{quart.}, 2 arom.-C), 143.7 (C_{quart.}, 2 arom.-C), 156.3 (C_{quart.}, NCOCHN), 169.0 (C_{quart.}, NCO₂CH₂CH), 170.0 (C_{quart.}, CO₂Allyl), 171.9 (C_{quart.}, CO₂Bn). **IR** (KBr) ν = 3289, 3065, 2962, 2933, 1728, 1692, 1658, 1535, 1450, 1385, 1354, 1303, 1247, 1173, 1081, 1032, 991, 984, 757, 739, 697 cm⁻¹. **MS** (ESI(NH₄OAc)): m/z (%) = 611.3 (100) [M⁺]. **HRMS** (C₃₆H₃₈N₂O₇): ber. 611.7041, gef. 611.7046.

**83**

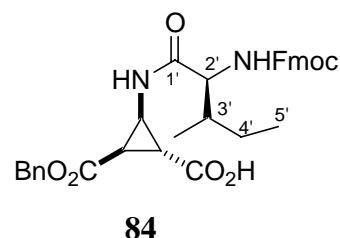
(1*R, 2*R**, 3*S**, 2'*S*)-3-[2-(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-5-(*N'*-penta-methylchroman-guanidino)-pentanoylamino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylester (83):**

Die Reaktion wurde unter N₂-Inertgasatmosphäre durchgeführt:

Zu einer Lösung von 3.00 g (3.26 mmol, 1.0 Äquiv.) **80** in 50 mL trockenem Dichlormethan wurden 377 mg (0.33 mmol, 0.1 Äquiv.) Palladiumtetratriphenylphosphin und 3.66 g (32.6 mmol, 10.0 Äquiv.) DABCO gegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dreimal mit je 50 mL 1N KHSO₄-Lösung extrahiert, die organisch Phase über NaSO₄ getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 5:1 – Ethylacetat/Methanol 10:1). Man erhielt 2.63 g (3.00 mmol, 92 %) **83** als gelben Feststoff. (**Fp**: 128 °C).

¹H-NMR (**83**, CDCl₃, 300 MHz, Signalverdoppelung durch Diastereomere): δ = 1.26-1.29 (m, 6H, 2 x CH₃ (Pmc)), 1.48-1.55 (m, 4H, 2 x CH₂ (Arg, Pmc)), 1.75-1.78 (m, 3H, CH₂ (Pmc)+ Cyclopropyl-H), 2.05-2.11 (m, 3H, CH₃ (Pmc)), 2.30-2.44 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 2.55 (s, 3H, CH₃ (Pmc)), 2.57 (s, 3H, CH₃ (Pmc)), 2.60-2.64 (m, 2H, CH₂ (Arg)), 3.12-3.17 (m, 2H, CH₂ (Arg)), 3.60-3.64 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 4.18-4.19 (m, 1H, NCO₂CH₂CH-),

4.12 (bs, 1H, 2'-H), 4.36-4.39 (m, 2H, NCO₂CH₂CH-), 4.92-5.31 (m, 2H, CO₂CH₂Ph), 7.20-7.75 (m, 13H, Ph-H, + Fm-H).-¹³C-NMR (**83**, CDCl₃, 75.5 MHz, Signalverdoppelung durch Diastereomere): δ = 12.2 (+, Pmc-CH₃), 17.6 (+, Pmc-CH₃), 18.7 (+, Pmc-CH₃), 21.4 (-, CH₂), 25.3 (-, CH₂), 26.7 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 26.7 (+, 2 x Pmc-CH₃), 28.0 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 29.1 (-, CH₂), 32.7 (-, CH₂), 36.7 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 40.7 (-, CH₂), 55.1 (+, CH, 2'-CH), 47.0 (+, CH, NCO₂CH₂CH), 55.1 (+, CH, 2'-CH), 60.5 (C_{quart.}, OC(CH₃)₂CH₂), 66.2 (-, NCO₂CH₂CH), 67.2 (-, CH₂Ph), 118.0 (C_{quart.}, aromat.-C), 119.1 (-, CH₂), 119.9 (+, CH, 2 aromat.-CH), 124.1 (C_{quart.}, aromat.-C), 125.2 (+, CH, aromat.-CH), 125.3 (+, CH, aromat.-CH), 127.1 (+, CH, aromat.-CH), 127.7 (+, CH, aromat.-CH), 128.2 (+, CH, 2 aromat.-CH), 128.4 (+, CH, aromat.-CH), 128.6 (+, CH, aromat.-CH), 128.7 (+, CH, 2 aromat.-CH), 131.5 (+, CH, aromat.-CH), 134.9 (C_{quart.}, aromat.-C), 135.1 (C_{quart.}, aromat.-C), 135.5 (C_{quart.}, aromat.-C), 141.3 (C_{quart.}, aromat.-C), 143.7 (C_{quart.}, 2 aromat.-C), 145.1 (C_{quart.}, aromat.-C), 153.7 (C_{quart.}, NHC(NH)NH), 156.3 (C_{quart.}, NCOCHN), 156.5 (C_{quart.}, NCO₂CH₂CH), 172.3 (C_{quart.}, CO₂H), 173.0 + 173.4 (C_{quart.}, CO₂Bn).-IR (KBr) ν = 3426, 2249, 2065, 2973, 2934, 1729, 1617, 1550, 1449, 1386, 1351, 1298, 1248, 1167, 1108, 1029, 925, 776, 741, 696 cm⁻¹.-MS (LSI): m/z (%) = 880.4 (50) [M+H⁺], 902.4 (50) [M+Na⁺].-HRMS (C₄₇H₅₄N₅O₁₀S): ber.880.3591, gef.880.3571.

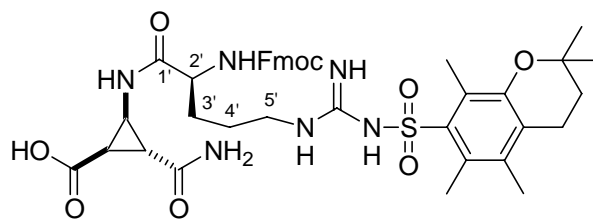


(1R*, 2R*, 3S*, 2'S, 3'S)-3-[2-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylester (84**):**

Die Reaktion wurde unter N₂-Inertgasatmosphäre durchgeführt:

Zu einer Lösung von 1.53 g (2.5 mmol, 1.0 Äquiv.) **81** in 25 mL trockenem Dichlormethan wurden 290 mg (0.25 mmol, 0.1 Äquiv.) Palladiumtetratriphenylphosphin und 1.4 g (12.5 mmol, 15 Äquiv.) DABCO gegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dreimal mit je 20 mL 1N KHSO₄-Lösung extrahiert, die organische Phase über NaSO₄ getrocknet und eingengt. Die Reinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 5:1 – Ethylacetat/Methanol 10:1). Man erhielt 1.1 g (1.93 mmol, 77 %) **84** als gelben Feststoff, der noch leicht mit Palladium verunreinigt war (Fp: 120 °C (Zers.)).

¹H-NMR (**84**, CDCl₃, 300 MHz, Signalverdoppelung durch Diastereomere): δ = 0.86-0.99 (m, 12H, 3'-CHCH₃ + 5'-CH₃), 1.10-1.24 (m, 2H, 4'-CH₂, 1. Diastereomer), 1.41-1.55 (m, 2H, 4'-CH₂, 2. Diastereomer), 1.81-1.96 (m, 2H, 3'-CHCH₃, beide Diastereomere), 2.28-2.32 (m, 2H, Cyclopropyl-H, beide Diastereomere), 2.45-2.50 (m, 2H, Cyclopropyl-H, beide Diastereomere), 3.55-3.77 (m, 2H, Cyclopropyl-H, beide Diastereomere), 3.85-4.08 (m, 2H 2'-H, beide Diastereomere), 4.18-4.23 (m, 2H, NCO₂CH₂CH, beide Diastereomere), 4.29-4.40 (m, 4H, NCO₂CH₂CH, beide Diastereomere), 5.06-5.19 (m, 4H, CO₂CH₂Ph, beide Diastereomere), 7.20-7.88 (m, 26H, arom.-H, beide Diastereomere).-**¹³C-NMR** (**84**, CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 11.5 (+, 5'-CH₃), 15.5 (+, 4'-CH₂CH₃), 24.7 (-, 4'-CH₂CH₃), 26.1 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 28.7 +28.9 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 35.9+36.0 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 37.35 (+, CH, 3'-CH), 47.2 (+, CH, NCO₂CH₂CH), 58.4 (-, NCO₂CH₂CH), 59.7 (+, CH, 2'-CH), 66.2 (-, CH₂Ph), 120.0 (+, CH, 2 arom.-CH), 125.1 (+, CH, arom.-CH), 127.1 (+, CH, 2 arom.-CH), 127.7 (+, CH, 2 arom.-CH), 128.4 (+, CH, arom.-CH), 128.5 (+, CH, arom.-CH), 128.6 (+, CH, arom.-CH), 128.7 (+, CH, 2 arom.-CH), 131.4 (+, CH, arom.-CH), 135.0 (C_{quart.}, arom.-C), 141.3 (C_{quart.}, 2 arom.-C), 143.7 (C_{quart.}, 2 arom.-C), 156.3 (C_{quart.}, NCOCHN), 169.0 (C_{quart.}, NCO₂CH₂CH), 171.8 (C_{quart.}, CO₂H), 171.9 (C_{quart.}, CO₂Bn).-**IR** (KBr) ν = 3409, 3304, 3064, 2963, 2959, 2810, 1724, 1682, 1585, 1528, 1450, 1341, 1320, 1245, 1179, 1123, 1095, 1023, 937, 740, 695 cm⁻¹.-**MS** (ESI(NH₄OAc)): m/z (%) = 588.3 (89) [M+ NH₄⁺], 571.3 (30) [M+H⁺].-**HRMS** (C₃₃H₃₅N₂O₇): ber. 271.24447, gef. 271.24450.

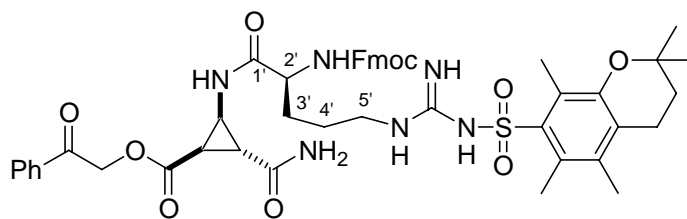
**87**

(1*R, 2*R**, 3*S**, 2'*S*)-2-Carbamoyl-3-[2-(9*H*-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-5-(*N*'-pentamethylchroman-guanidino)-pentanoylamino]-cyclopropanecarbonsäure (**87**):**

748 mg (Beladung 0.5 mmol/g, 1.0 Äquiv.) des Harzes **88** wurde 1 h in 9 mL trockenem DMF unter Schütteln bei Raumtemperatur gequollen, abgesaugt und in 9 mL trockenem DMF suspendiert. Dazu wurden 454 mg (3.43 mmol, 12.0 Äquiv.) Natriumthiophenolat gegeben und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Dann wurde die Suspension abgesaugt und jeweils dreimal mit je 9 mL trockenem DMF, DMF/Wasser (1:1), THF, Methanol, und

Dichlormethan gewaschen. Das Harz wurde wieder in 9 mL Dichlormethan gequollen und mit 478 mg (1.43 mmol, 5.0 Äquiv.) Fmoc-Succinimid und 369 mg (0.49 mL, 2.85 mmol, 10.0 Äquiv.) Diisopropylethylamin versetzt und 12 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Mischung wurde abgesaugt und das Harz mit je 9 mL Dichlormethan, THF und nochmals mit Dichlormethan gewaschen. Nach **AAV02** erhielt man von 748 mg des Harzes 152 mg (19.0 mmol, 67 %) **87** als nahezu farblosen Feststoff und Mischung aus zwei Diastereomeren (**Fp**: 150-156 °C).

¹H-NMR (**87**, CD₃OD, 300 MHz, Signalverdoppelung durch Diastereomere): δ = 1.26-1.29 (m, 6H, 2 x CH₃ (Pmc)), 1.48-1.55 (m, 4H, 2 x CH₂ (Arg, Pmc)), 1.75-1.78 (m, 3H, CH₂ (Pmc) + Cyclopropyl-H), 2.05-2.11 (m, 3H, CH₃ (Pmc)), 2.30-2.44 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 2.55 (s, 3H, CH₃ (Pmc)), 2.57 (s, 3H, CH₃ (Pmc)), 2.60-2.64 (m, 2H, CH₂ (Arg)), 3.12-3.17 (m, 2H, CH₂ (Arg)), 3.60-3.64 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 4.18-4.19 (m, 1H, NCO₂CH₂CH-), 4.12 (bs, 1H, 2'-H), 4.36-4.39 (m, 2H, NCO₂CH₂CH-), 7.26-7.41 (m, 4H, Fm-H), 7.61-7.69 (m, 2H, Fm-H), 6.78-6.81 (m, 2H, Fm-H). **¹³C-NMR** (**87**, CD₃OD, 75.5 MHz, Signalverdoppelung durch Diastereomere): δ = 12.3 (+, Pmc-CH₃), 17.9 (+, Pmc-CH₃), 19.0 (+, Pmc-CH₃), 22.4 (-, CH₂), 26.9 (-, CH₂), 27.0 (+, 2 x Pmc-CH₃), 27.1 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 29.4 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 30.3 (-, CH₂), 33.8 (-, CH₂), 36.2 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 41.5 (-, CH₂), 47.0 (+, CH, NCO₂CH₂CH), 55.8 (+, CH, 2'-CH), 68.0 (-, NCO₂CH₂CH), 75.5 (C_{quart.}, OC(CH₃)₂CH₂), 119.5 (C_{quart.}, aromat.-C), 120.9 (+, CH, 2 aromat.-CH), 125.1 (C_{quart.}, aromat.-C), 126.3 (+, CH, 2 aromat.-CH), 128.2 (+, CH, 2 aromat.-CH), 128.8 (+, CH, 2 aromat.-CH), 134.7 (C_{quart.}, aromat.-C), 136.2 (C_{quart.}, aromat.-C), 136.6 (C_{quart.}, 2 aromat.-C), 142.7 (C_{quart.}, 2 aromat.-C), 145.1 (C_{quart.}, aromat.-C), 145.4 (C_{quart.}, aromat.-C), 154.8 (C_{quart.}, NHC(NH)NH), 158.1 (C_{quart.}, NCOCHN), 158.5 (C_{quart.}, NCO₂CH₂CH), 172.3 (C_{quart.}, CO₂H), 173.4 (C_{quart.}, CONH₂). **IR** (KBr): ν = 3345, 3066, 2969, 2931, 2866, 2522, 2290, 1673, 1625, 1548, 1450, 1385, 1371, 1332, 1299, 1236, 1219, 1160, 1106, 1052, 923, 885, 851, 802, 759, 741 cm⁻¹. **MS** (LSI): m/z (%) = 789.3 (100) [M+H⁺], 523.3 (78) [M-Pmc+H⁺]. **HRMS** (C₄₀H₄₉N₆O₉S): ber. 789.3282, gef. 789.3270.



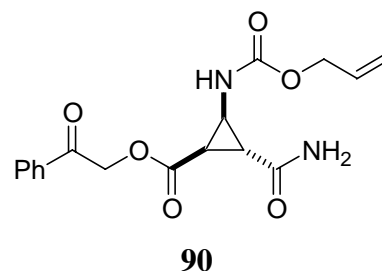
88

(1*R, 2*R**, 3*S**, 2'*S*)-2-Carbamoyl-3-[2-(9*H*-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-5-(*N*'-pentamethylchroman-guanidino)-pentanoylamino]-cyclopropanecarbonsäurephenacyl-ester (88):**

Die Reaktion wurde unter N₂-Atmosphäre durchgeführt:

230 mg (Beladung 0.5 mmol/g, 1.0 Äquiv.) des Harzes **90** wurde 1 h in 5 mL trockenem Dichlormethan unter Schütteln bei Raumtemperatur gequollen, abgesaugt und in 3 mL trockenem Dichlormethan suspendiert. 341 mg (0.515 mmol, 5.0 Äquiv.) Fmoc-Arg(Pmc)-OH wurden mit 0.191 g HBTU (0.51 mmol, 4.9 Äquiv.) und 70 mg HOBt (0.515 mmol, 5.0 Äquiv.) in 1 mL trockenem DMF gelöst, mit 133 mg (0.175 mL, 1.03 mmol, 10.0 Äquiv.) Diisopropylethylamin versetzt und die Lösung zum suspendierten Harz gegeben. 119 mg (0.103 mmol, 1.0 Äquiv.) Palladiumtetratriphenylphosphin und 58 mg (0.515 mmol, 5.0 Äquiv.) DABCO wurden in je 0.5 mL trockenem Dichlormethan gelöst und nacheinander zum Harz gegeben. Die Suspension wurde 12 h bei Raumtemperatur unter N₂-Atmosphäre geschüttelt, dann abgesaugt und jeweils dreimal mit je 5 mL trockenem Dichlormethan, trockenem THF und nochmals mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Nach **AAV02** erhielt man von 56.1 mg des Harzes 14 mg **507** als farblosen Feststoff und Mischung aus zwei Diastereomeren.

¹H-NMR (**88**, CD₃OD, 300 MHz, Signalverdoppelung durch Diastereomere): δ = 1.25-1.28 (m, 8H, 2 x CH₃ (Pmc) + CH₂ (Arg)), 1.52-1.62 (m, 4H, 2 x CH₂ (Arg, Pmc)), 1.75-1.78 (m, 2H, CH₂ (Pmc)), 2.05-2.11 (m, 3H, Cyclopropyl-H + CH₂ (Arg)), 2.53-2.62 (m, 10H, 3 x CH₃ (Pmc) + Cyclopropyl-H), 3.04-3.15 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.51-3.76 (m, 1H, NCO₂CH₂CH), 4.06-4.41 (m, 3H, NCO₂CH₂CH-, + 2'-H), 5.31-5.50 (m, 2H, CO₂CH₂CO), 7.20-8.04 (m, 13H, Ph-H, + Fm-H), 8.55-8.83 (bs, 2H, NH₂). **-MS** (ESI): m/z (%) = 907.5 (100) [M+H⁺].



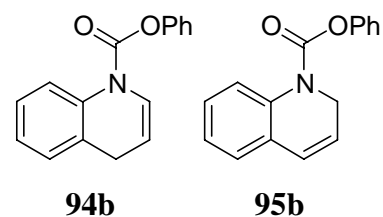
(1*R, 2*S**, 3*R**)-2-Allyloxycarbonylamino-3-carbamoyl-cyclopropanecarboxylic acid-1-phenylester (90):**

250 mg (Beladung 0.5 mmol/g, 1.0 Äquiv.) Fmoc-geschütztes Rink-amid Harz wurde 1 h in 5 mL Dichlormethan unter Schütteln bei Raumtemperatur gequollen, abgesaugt und dreimal mit 5 mL DMF gewaschen. Danach wurde das Harz in 5 mL Piperidin/DMF – Lösung (20 %ig) 20 min bei Raumtemperatur geschüttelt, abgesaugt und gründlich dreimal mit 5 mL DMF gewaschen. 217 mg (0.625 mmol, 5.0 Äquiv.) β -Aminocyclopropanecarbonsäure **20** wurden mit 0.15 g DIC (0.2 mL, 1.25 mmol, 10.0 Äquiv.) und 84 mg HOBt (0.625 mmol, 5.0 Äquiv.) in 5 mL DMF 10 min bei 0 °C voraktiviert. Anschließend wurde die Lösung filtriert, zum bereits gequollenen Harz gegeben und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt.

Die Reaktionsmischung wurde abgesaugt und das Harz dreimal mit je 5 mL DMF, 5 mL DMF/HOAc (3:1), 5 mL DMF, 5 mL THF und 5 mL Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Nach **AAV02** erhielt man von 51.3 mg des Harzes 9.1 mg **90** als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (90, DMSO, 300 MHz): δ = 2.20 (dd, J = 5.0, 7.4 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 2.45 (dd, J = 5.0, 8.0 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 3.16-3.27 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 4.48 (d, J = 4.3 Hz, 2H, CO₂CH₂CHCH₂), 5.15-5.57 (m, 4H, CO₂CH₂CHCH₂ + PhC(O)CH₂), 5.84-5.94 (m, 1H, CO₂CH₂CHCH₂), 7.22 (bs, 1H, NH), 7.53-7.96 (m, 5H, Ph-H), 9.02 (bs, 2H, NH₂).

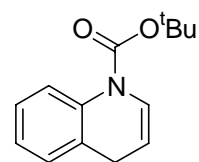
¹³C-NMR (90, DMSO, 75.5 MHz): δ = 25 (+, Cyclopropyl-CH), 28 (+, Cyclopropyl-CH), 37 (+, Cyclopropyl-CH), 66.7 (-, CO₂CH₂CHCH₂), 77.9 (-, CO₂CH₂COPh), 116.9 (+, CO₂CH₂CHCH₂), 118.3 (-, CO₂CH₂CHCH₂), 127.7 (+, 2 arom.-CH), 128.8 (+, 2 arom.-CH), 133.7 (+, arom.-CH), 133.9 (Cquart., arom.-C), 153, Cquart., NCO₂), 166 (Cquart., CO₂CH₂), 183 (Cquart., COPh), 192.5 (Cquart., CONH₂). **-IR (KBr)** ν = 3383, 3348, 2931, 3471, 1731, 1697, 1663, 1541, 1450, 1382, 1283, 1229, 1159, 1082, 999, 925, 860, 758, 688 cm⁻¹. **-MS (CI(NH₃)):** m/z (%) = 364 (100) [M+NH₄⁺], 347.2 (70) [MH⁺], 263.2 (50) [M-Aloc-NH₂+NH₄⁺], 246.2 (48) [M-Aloc-NH₂+H⁺].



2H-Chinolin-1-carbonsäurephenylester (94b) und 4H-Chinolin-1-carbonsäurephenylester (95b):

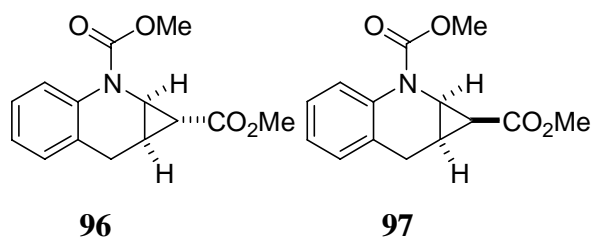
9.86 g (7.95 mL, 63 mmol, 1.5 Äquiv.) Phenylchloroformiat wurden in 50 mL THF (abs.) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden bei dieser Temperatur 5.45 g (5.00 mL, 42 mmol, 1.0 Äquiv.) Chinolin langsam zugetropft (18 mL/h). Nach weiteren 30 min wurden 9.79 g (46.2 mmol, 1.1 Äquiv.) Natriumtriacetoxyborhydrid portionsweise zugegeben und die Mischung mit 0.50 mL Eisessig versetzt. Die Reaktionsmischung wurde noch 1 h bei RT gerührt, danach mit 25 mL 1M KHSO₄-Lsg versetzt und dreimal mit 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Die Reinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 1:2 **R_f** (**94b**+**95b**) = 0.68). Man erhielt 8.77 g (34.4 mmol, 83 %) **94b** und **95b** als rötliches Öl.

¹H-NMR (**94b**+**95b** CDCl₃, 250 MHz, Signalverdoppelung durch Isomere): δ = 4.54 (dd, J = 1.7, 4.1 Hz, 2H, CH₂CH), 6.04-6.11 (m, 1H, CH₂CH), 6.55-6.61 (m, 2H, CH₂CH), 6.81-6.95 (m, 2H, NCH₂CHCH), 7.04-7.43 (m, 18H, 5 x Phenyl-H + 4 x Chinolin-H, beider Isomere), 7.63-7.75 (m, 1H, NCH₂CHCH). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 75.5 MHz, Signalverdoppelung durch Isomere): δ = 43.5 (-, CH₂CH), 48.3 (-, NCH₂), 113.7 (+, CH₂CH), 121.6 (+, CH₂CHCHN), 121.8 (+, 2 arom.-CH), 122.1 (+, 2 arom.-CH), 123.1 (+, 2 arom.-CH), 123.3 (+, NCH₂CHCH), 125.3 (+, 2 arom.-CH), 126.6 (+, NCH₂CHCH), 127.5 (C_{quart.}, arom.-C), 128.6 (+, 2 arom.-CH), 128.9 (+, 2 arom.-CH), 129.6 (C_{quart.}, arom.-C), 130.9 (+, 2 arom.-CH), 140.6 (+, 2 arom.-CH), 136.1 (C_{quart.}, 2 arom.-C), 154, 9 (C_{quart.}, 2 arom.-C), 162.9 (C_{quart.}), 163 (C_{quart.}). **-IR** (Acetonitril): ν = 3405, 3164, 3054, 2855, 1956, 1717, 1641, 1595, 1197, 1164, 1120, 1070, 947, 810, 760, 734, 693 cm⁻¹. **-MS** (EI): m/z (%) = 265.3 (100) [M^{•+}]. **-HRMS** (C₁₆H₁₃NO₂): ber. 251.2800, gef. 251.2796.

**94c****4H-Chinolin-1-carbonsäure-tert.-butylester (94c)**

2.51 g (10 mmol, 1.0 Äquiv.) der Mischung aus 4H-Chinolin-1-carbonsäurephenylester (**94b**) und 2H-Chinolin-1-carbonsäurephenylester (**95b**) wurde in 25 mL trockenem THF gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 1.35 g (12 mmol, 1.2 Äquiv.) Kalium-tert.-butylat in 25 mL trockenem THF versetzt. Die sich dunkel färbende Mischung wurde noch 1 h bei RT gerührt und anschließend mit 30 mL Wasser gequencht. Die Lösung wurde eingeeengt und dreimal mit 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 3:2, *R_f* (**94c**) = 0.2). Man erhielt 1.85 g (8.0 mmol, 80 %) **94c** als nahezu farbloses Öl.

¹H-NMR (**94c**, CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.57 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.32 (dd, *J* = 1.1, 4.0 Hz, 2H, CH₂CH), 5.23-5.99 (m, 1H, CH₂CH), 7.02-7.24 (m, 4H, arom.-H), 7.88-7.92 (m, 1H, CH₂CHCHN).-¹³C-NMR (**94c**, CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 27.6 (+, C(CH₃)₃), 43.5 (-, CH₂CH), 86.7 (C_{quart.}, C(CH₃)₃), 113.7 (+, CH₂CH), 121.6 (+, CH₂CHCHN), 123.1 (+, arom.-CH), 128.6 (+, arom.-CH), 129.6 (C_{quart.}, arom.-C), 130.9 (+, arom.-CH), 140.6 (+, arom.-CH), 136.1 (C_{quart.}, arom.-C), 162.9 (C_{quart.}).-IR (Acetonitril): ν = 3629, 3541, 3163, 2937, 2333, 1759, 1667, 1597, 1348, 1243, 1152, 1061, 1000, 921, 829, 739 cm⁻¹.-MS (EI): *m/z* (%) = 57 (100) [^tBu⁺], 130 (80) [M[•]-Boc⁺], 175 (30) [M[•]-^tBu⁺], 231 (12) [M[•]⁺].-HRMS (C₁₄H₁₈NO₂): ber. 232.1338, gef. 232.1337.



(1*R, 8*R**, 1*bR**)-1,1*a*,7,7*a*-Tetrahydro-2-aza-cyclopropa[*b*]naphthalin-1,2-dicarbon-säuremethylester (96) und (1*R**, 8*R**, 1*bS**)-1,1*a*,7,7*a*-Tetrahydro-2-aza-cyclopropa-[*b*]-naphthalin-1,2-dicarbon-säuremethylester (97):**

Nach **AAV03** wurden 1.50 g (8.00 mmol, 1.0 Äquiv.) 1-Methyloxycarbonyl-1,4-dihydrochinolin mit 100 mg (0.3 mmol, 0.03 Äquiv.) Kupfer(II)-triflat, vier Tropfen Phenylhydrazin und 1.59 g (16.0 mmol, 2.0 Äquiv., Lsg. in Dichlormethan (20 mL)) Diazoessigsäuremethylester umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 3:2, **R_f** (**96**) = 0.51, **R_f** (**97**) = 0.3) erhielt man **96** 1.02 g (3.92 mmol, 49 %) als hellgelbes Öl und 0.50 g (1.92 mmol, 24 %) **97** als wachsartigen blassgelben Feststoff (dv = 2:1).

¹H-NMR (**96**, CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.02-2.05 (m, 1H, 1*b*-H), 2.38-2.45 (m, 1H, 8-H), 2.57 (dd, J = 3.5, 9.0 Hz, 1H, 1-H), 3.07 (dd, J = 1.1, 13.3 Hz, 1H, CH₂), 3.70 (s, 3H, NCO₂CH₃), 3.77 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.67 (dd, J = 1.8, 13.3 Hz, 1H, CH₂), 7.06-7.38 (m, 4H, arom.-H).-

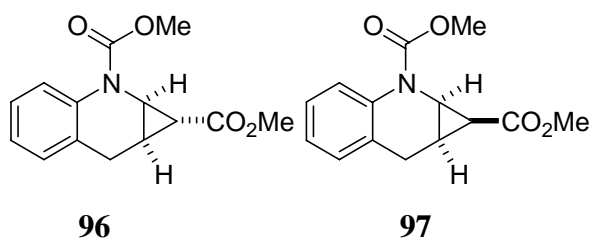
¹³C-NMR (**96**, CDCl₃, 62.5 MHz): δ = 23.2 (+, CH, Cyclopropyl-C), 24.8 (+, CH, Cyclopropyl-C), 28.8 (+, CH, Cyclopropyl-C), 39.4 (-, CH₂CH), 52.0 (+, CO₂CH₃), 53.3 (+, CO₂CH₃), 125.0 (+, CH, 2 arom.-CH), 126.3 (+, CH, arom.-CH), 128.8 (+, CH, arom.-CH), 129.4 (C_{quart.}, arom.-CH), 136.9 (C_{quart.}, arom.-CH), 170.8 (C_{quart.}, CO₂CH₃), 172.6 (C_{quart.}, CO₂CH₃).-

IR (Acetonitril): ν = 3630, 3541, 3030, 2933, 1075, 1717, 1581, 1280, 1260, 1173, 1068, 992, 930, 894, 767, 713 cm⁻¹.-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 279.2 (100) [M+NH₄⁺].-**C₁₄H₁₅NO₄** (261.27): ber. C 64.36, H 5.79, N 5.36 gef. C 64.25, H 5.87, N 5.01.

¹H-NMR (**97**, CDCl₃, 250 MHz): δ = 2.03-2.18 (m, 2H, 1*b*-H + 8-H), 2.39 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 1H, 1-H), 3.62-7.2 (m, 2H, CH₂), 3.74 (s, 3H, NCO₂CH₃), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.01-7.38 (m, 4H, arom.-H).-

¹³C-NMR (**97**, CDCl₃, 62.5 MHz): δ = 18.9 (+, CH, 1*b*-C), 21.9 (+, CH, 8-C), 24.3 (+, CH, 1-C), 39.1 (-, CH₂CH), 51.6 (+, CO₂CH₃), 52.0 (+, CO₂CH₃), 124.5 (+, CH, 2 arom.-CH), 126.4 (+, CH, arom.-CH), 127.3 (C_{quart.}, arom.-C), 129.4 (+, CH, arom.-CH), 136.6 (C_{quart.}, arom.-C), 170.0 (C_{quart.}, CO₂CH₃), 170.7 (C_{quart.}, CO₂CH₃).-**IR** (Acetonitril): ν = 3630, 3541, 3030, 2933, 1075, 1717, 1581, 1280, 1260, 1173, 1068, 992,

930, 894, 767, 713 cm^{-1} .-MS (DCI(NH_3)): m/z (%) = 279.2 (100) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].- $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (261.27): ber. C 64.36, H 5.79, N 5.36 gef. C 63.89, H 6.00, N 5.18.

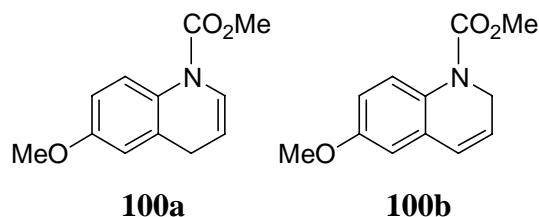


(1*R, 8*R**, 1*bR**)-1,1*a*,7,7*a*-Tetrahydro-2-aza-cyclopropa[b]naphthalin-1,2-dicarbon-säuremethylester (96) und (1*R**, 8*R**, 1*bS**)-1,1*a*,7,7*a*-Tetrahydro-2-aza-cyclopropa[b]-naphthalin-1,2-dicarbon-säuremethylester (97):**

Nach **AAV03** wurden 3.38 g (17.8 mmol, 1.0 Äquiv.) 1-Methyloxycarbonyl-1,4-dihydrochinolin mit 0.13 g (0.36 mmol, 0.02 Äquiv.) Kupfer(II)-triflat, acht Tropfen Phenylhydrazin, 0.12 g Evans-Ligand (0.45 mmol, 0.05 Äquiv.) und 17.9 g (17.8 mmol, 10 Äquiv., Lsg. in Dichlormethan (60 mL)) Diazoessigsäuremethylester umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 3:2, R_f (**96**) = 0.51, R_f (**97**) = 0.3) erhielt man 2.91 g (11.2 mmol, 63 %) **96** (78 % *ee*) als hellgelbes Öl und 0.33 g (1.25 mmol, 7 %) **97** als wachsartigen blassgelben Feststoff. ($d_v = 10:1$).

$^1\text{H-NMR}$ (96**, CDCl_3 , 250 MHz):** δ = 2.02-2.05 (m, 1H, 1*b*-H), 2.38-2.45 (m, 1H, 8-H), 2.57 (dd, J = 3.5, 9.0 Hz, 1H, 1-H), 3.07 (dd, J = 1.1, 13.3 Hz, 1H, CH_2), 3.70 (s, 3H, NCO_2CH_3), 3.77 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.67 (dd, J = 1.8, 13.3 Hz, 1H, CH_2), 7.06-7.38 (m, 4H, arom-H).

$^1\text{H-NMR}$ (97**, CDCl_3 , 250 MHz):** δ = 2.03-2.18 (m, 2H, 2 1*b*-H, 8-H), 2.39 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 1H, 1-H), 3.62-3.72 (m, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, NCO_2CH_3), 3.75 (s, 3H, CO_2CH_3), 7.01-7.38 (m, 4H, arom-H).



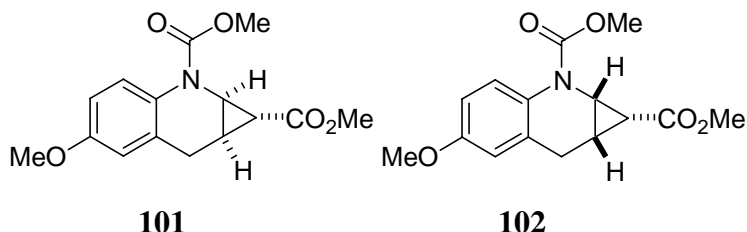
6-Methoxy-4H-chinolin-1-carbonsäuremethylester (100a) und 6-Methoxy-2H-chinolin-1-carbonsäuremethylester (100b):

1.89 g (1.54 mL, 20 mmol, 1.0 Äquiv.) Methylchloroformiat wurden in 50 mL THF (abs.) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden bei dieser Temperatur 4.78 g (30 mmol, 1.5 Äquiv.) 6-Methoxychinolin langsam zugetropft (18 mL/h). Nach weiteren 30 min wurden 4.66 g Natriumtriacetoxyborhydrid (22 mmol, 1.1 Äquiv.) portionsweise zugegeben und die Mischung mit 0.24 mL Eisessig versetzt. Die Reaktionsmischung wurde noch 1 h bei RT gerührt, danach mit 25 mL 1M KHSO₄-Lsg versetzt und dreimal mit 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Die Reinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat 3:2 R_f (100b) = 0.61, R_f (100a) = 0.53). Man erhielt 1.45 g (6.61 mmol, 22 %) 100b und 3.18 g (14.5 mmol, 48 %) 100a als gelbes Öl.

¹H-NMR (100b, CDCl₃, 250 MHz): δ = 3.77 (s, 3H, NCO₂CH₃), 3.78 (s, 3H, COCH₃), 4.37 (dd, J = 1.7, 4.1 Hz, 2H, NCH₂), 5.98-6.05 (m, 1H, NCH₂CH), 6.42 (dt, J = 9.85, 1.6 Hz, 1H, Chinolin-H), 6.60 (d, J = 2.9 Hz, 1H, Chinolin-H), 6.75 (dd, J = 3.0, 8.9 Hz, 1H, Chinolin-H), 7.44-7.47 (m, 1H, CH₂CHCH). **¹³C-NMR** (100b, CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 43.5 (-, CH₂CH), 53.0 (+, NCO₂CH₃), 55.5 (+, COCH₃), 111.2 (+, CH₂CH), 112.8 (+, CH₂CHCH), 124.8 (+, Chinolin-CH), 126.5 (+, 2 Chinolin-CH), 129.1 (C_{quart.}, Chinolin-C), 129.9 (C_{quart.}, Chinolin-C), 153.2 (C_{quart.}, Chinolin-COCH₃), 156.6 (C_{quart.}, CO₂CH₃). **-IR** (Acetonitril): ν = 3627, 3594, 3294, 3021, 2917, 2843, 2041, 1712, 1670, 1595, 1573, 1327, 1314, 1231, 1211, 1163, 1130, 1116, 1091, 952, 911, 854, 838, 792, 769, 736 cm⁻¹. **-MS** (EI): m/z (%) = 159 (100) [M^{•+}-Moc], 219.1 (12) [M^{•+}]. **-HRMS** (C₁₂H₁₃NO₃): ber. 219.2366, gef. 219.2371.

¹H-NMR (100a, CDCl₃, 250 MHz): δ = 3.31 (d, J = 4.1 Hz, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, NCO₂CH₃), 3.84 (s, 3H, COCH₃), 5.24-5.31 (m, 1H, CH₂CH), 6.59 (d, J = 3.0 Hz, 1H, Chinolin-H), 6.73-6.97 (m, 2H, Chinolin-H), 7.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H, CH₂CHCHN). **¹³C NMR** (100a, CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 27.7 (-, CH₂CH), 53.1 (+, NCO₂CH₃), 55.4 (+, COCH₃), 108.9 (+, CH₂CHCHN), 111.2 (+, CH₂CHCHN), 112.9 (+, Chinolin-CH), 122.9 (+, Chinolin-CH), 126.9 (+, Chinolin-CH), 129.1 (C_{quart.}, Chinolin-C), 129.5 (C_{quart.}, Chinolin-C), 154.9 (C_{quart.}, Chinolin-C), 156.4 (C_{quart.}, CO₂CH₃). **-IR** (Acetonitril): ν = 3627, 3594, 3294,

3021, 2917, 2843, 2041, 1712, 1670, 1595, 1573, 1327, 1314, 1231, 1211, 1163, 1130, 1116, 1091, 952, 911, 854, 838, 792, 769, 736 cm^{-1} .-**MS** (EI): m/z (%) = 159 (100) [$\text{M}^{\bullet+}$ -Moc], 219.1 (25) [$\text{M}^{\bullet+}$].-**HRMS** ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$): ber. 219.2366, gef. 219.2369..



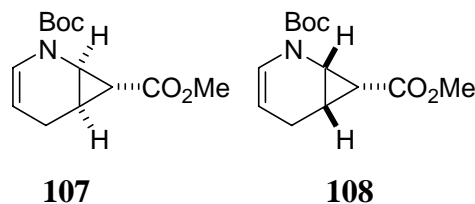
(1R*, 1bR*, 8R*)-5-Methoxy-1,1a,7,7a-tetrahydro-2-aza-cyclopropa[b]naphthalen-1,2-dicarbonsäuredimethylester (101) und **(1R*, 1bS*, 8S*)-5-Methoxy-1,1a,7,7a-tetrahydro-2-aza-cyclopropa[b]naphthalen-1,2-dicarbonsäuredimethylester (102):**

Nach **AAV03** wurden 2.45 g (11.2 mmol, 1.0 Äquiv.) 6-Methoxy-4H-chinoline-1-carbonsäuremethylester (**100a**) mit 0.2 g (0.56 mmol, 0.05 Äquiv.) Kupfer(II)-triflat, vier Tropfen Phenylhydrazin und 2.79 g (27.9 mmol, 2.5 Äquiv., Lsg. in Dichlormethan (20 mL)) Diazoessigsäuremethylester umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 3:2, R_f (**101**) = 0.41, R_f (**102**) = 0.28) erhielt man 1.43 g (5.1 mmol, 46 %) **101** als hellgelbes Öl und 0.57 g (2.0 mmol, 18 %) **102** als wachsartigen gelben Feststoff (dv = 2.5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (101**, CDCl_3 , 250 MHz):** δ = 2.01-2.04 (m, 1H, 1b-H), 2.35-2.42 (m, 1H, 8-H), 2.52 (dd, J = 3.5, 9.0 Hz, 1H, 1-H), 3.03 (bd, J = 13.0 Hz, 1H, CH_2), 3.71 (s, 3H, NCO_2CH_3), 3.77 (s, 3H, COCH_3), 3.79 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.67 (bd, J = 13.2 Hz, 1H, CH_2), 6.71-7.23 (m, 3H, arom.-H).- **$^{13}\text{C-NMR}$ (**101**, CDCl_3 , 62.5 MHz):** δ = 23.2 (+, CH, 1b-C), 24.9 (+, CH, 8-C), 28.4 (+, CH, 1-C), 39.6 (-, CH_2CH), 52.0 (+, CO_2CH_3), 53.2 (+, CO_2CH_3), 55.5 (+, CO_2CH_3), 112.0 (+, CH, arom.-CH), 113.5 (+, CH, arom.-CH), 126.0 (+, CH, arom.-CH), 128.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$, arom.-C), 130.1 ($\text{C}_{\text{quart.}}$, arom.-C), 156.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$, arom.-C), 172.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$, 2 CO_2CH_3).-**IR** (Acetonitril): ν = 3630, 3540, 3073, 2906, 2840, 2337, 1740, 1706, 1613, 1261, 1248, 1173, 1068, 992, 916, 825, 766, 729 cm^{-1} .-**MS** (EI): m/z (%) = 291.1 (100) [$\text{M}^{\bullet+}$].-**HRMS** ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_5$): ber. 291.1107, gef. 291.1105.

$^1\text{H-NMR}$ (102**, CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 2.08-2.15 (m, 2H, 2 1-H, 1b-H), 2.36 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 1H, 8-H), 3.51 (s, 3H, COCH_3), 3.69-7.3 (m, 1H, CH_2), 3.76 (s, 3H, NCO_2CH_3), 3.79 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.36-4.44 (m, 1H, CH_2), 6.72-7.24 (m, 3H, arom.-H).- **$^{13}\text{C-NMR}$ (**102**, CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 19.2 (+, CH, 1b-C), 21.8 (+, CH, 1-C), 24.1 (+, CH, 8-C), 39.2 (-, CH_2CH),

51.7 (+, CO₂CH₃), 52.9 (+, CO₂CH₃), 55.4 (+, CO₂CH₃), 112.3 (+, CH, arom.-CH), 114.3 (+, CH, arom.-CH), 125.1 (+, CH, arom.-CH), 128.5 (C_{quart.}, arom.-C), 129.8 (C_{quart.}, arom.-C), 156.6 (C_{quart.}, arom.-C), 169 (C_{quart.}, 2 CO₂CH₃).-**IR** (Acetonitril): ν = 3630, 3540, 3073, 2906, 2840, 2337, 1740, 1706, 1613, 1261, 1248, 1173, 1068, 992, 916, 825, 766, 729 cm⁻¹.-**MS** (EI): m/z (%) = 291.1 (100) [M^{•+}].-**HRMS** (C₁₅H₁₇NO₅): ber. 291.1107, gef. 291.1105.



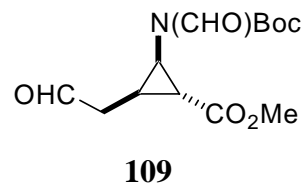
(1R*, 6R*, 7R*)-2-Aza-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2,7-dicarbonsäure-2-tert-butylester-7-methylester (107) und (1R*, 6R*, 7S*)-2-Aza-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2,7-dicarbonsäure-2-tert-butylester-7-methylester (108):

Nach **AAV03** wurden 2.20 g (12.1 mmol, 1.0 Äquiv.) *N*-Boc-1,4-dihydropyridin (**106**) mit 0.1 g (0.28 mmol, 0.02 Äquiv.) Kupfer(II)-triflat, vier Tropfen Phenylhydrazin und 1.70 g (17.0 mmol, 1.4 Äquiv., Lsg. in Dichlormethan (22 mL)) Diazoessigsäuremethylester umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 9:1-5:1, **R_f** (**107**) = 0.36, **R_f** (**108**) = 0.24) erhielt man 1.23 g (4.86 mmol, 40 %) **107** als farbloses Öl und 0.46 g (1.82 mmol, 15 %) **108** als farblosen Feststoff (**Fp** (**108**): 62 °C (dv = 8:3)).

¹H-NMR (**107**, CDCl₃, 250 MHz, Signalverdoppelung durch Rotamere): δ = 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.79-1.95 (m, 2H, CH₂), 2.23-2.30 (m, 1H, 7-H), 2.43-2.47 (m, 1H, 6-H), 3.63-3.71 (m, 1H, 1-H), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.66 (bd, J = 9.1 Hz, 1H, 4-H), 6.7 (bd, J = 9.1 Hz, 1H, 3-H).-**¹³C-NMR** (**107**, CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 18.9 (-, CH₂), 19.3 (+, CH, 7-C), 23.0 (+, CH, 6-C), 28.2 (+, CH, 1-C), 28.3 (+, C(CH₃)₃), 51.8 (+, CO₂CH₃), 81.5 (C_{quart.}, C(CH₃)₃), 104.2 (+, CH, 4-C), 122.2 (+, CH, 3-C), 155.2 (C_{quart.}, CO₂C(CH₃)₃), 172.1 (C_{quart.}, CO₂CH₃).-**IR** (Acetonitril): ν = 3680, 3479, 3163, 2933, 1706, 1380, 1168, 958, 852, 721 cm⁻¹.-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 254.1 (100) [MH⁺], 271.1 (70) [M+NH₄⁺], 215.1 (55) [M+NH₄⁺-^tBu], 154.1 (23) [MH⁺-Boc].-**HRMS** (C₁₃H₂₀NO₄): ber. 254.3022, gef. 254.3018.

¹H-NMR (**108**, CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.65-1.96 (m, 2H, CH₂), 2.10-2.23 (m, 1H, 7-H), 2.39 (dddd, J = 1.6, 4.7, 6.3, 8.8 Hz, 1H, 6-H), 3.26-3.41 (m, 1H, 1-H), 3.56 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.77-4.90 (m, 1H, 4-H), 6.8 (bdd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H, 3-H).-**¹³C-NMR** (**108**, CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 15.1 (+, CH, 7-C), 16.1 (-, CH₂), 22.6 (+, CH, 6-C), 28.2 (+,

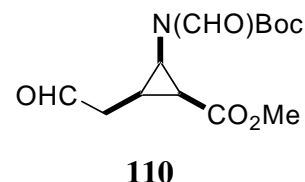
$C(CH_3)_3$, 32.1 (+, CH, 1-C), 51.3 (+, CO_2CH_3), 81.0 ($C_{\text{quart.}}$, $C(CH_3)_3$), 103.8 (+, CH, 4-C), 123.8 (+, CH, 3-C), 153.4 ($C_{\text{quart.}}$, $CO_2C(CH_3)_3$), 169.1 ($C_{\text{quart.}}$, CO_2CH_3).-IR (KBr): ν = 3428, 3107, 3072, 2995, 2992, 2982, 2860, 1713, 1661, 1450, 1393, 1318, 1259, 1194, 1126, 1104, 1070, 925, 853, 772, 757, 568.-MS (DCI(NH_3)): m/z (%) = 254.1 (100) [MH^+], 271.1 (70) [$M+NH_4^+$], 215.1 (60) [$M+NH_4^+-tBu$], 154.1 (25) [MH^+-Boc].- $C_{13}H_{19}NO_4$ (253,29): ber. C 61.64, H 7.56, N 5.53, gef. C 61.31, H 7.65, N 5.51.



(1*R, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-formyl-amino-3-(2-oxo-ethyl)-cyclopropanecarbonsäuremethylester (109):**

In eine Lösung von 1.90 g (7.5 mmol, 1.0 Äquiv.) **107** in 70 mL trockenem Dichlormethan wurde bei -78 °C Ozon bis zur Blaufärbung eingeleitet. Zur Vertreibung überschüssigen Ozons wurde weitere 20 min Sauerstoff durch die Lösung geleitet. Anschließend wurden 2.33 g (2.86 mL, 37.5 mmol, 5 Äquiv.) Dimethylsulfid zugegeben. Man ließ das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührte weiter 12 h bei dieser Temperatur. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch eingeengt, dreimal mit 20 mL Wasser extrahiert, und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 3:2 R_f (**109**) = 0.49). man erhielt 1.82g (6.8 mmol, 91 %) **109** als farbloses Öl.

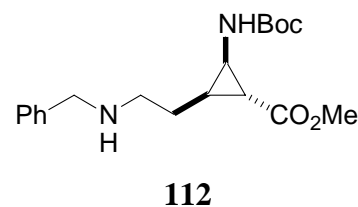
1H NMR (**109**, $CDCl_3$, 300 MHz): δ = 1.52 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.76 (dd, J = 5.8, 3.7 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 2.12-2.25 (m, 2H, CH_2), 2.63-2.70 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.06 (dd, J = 3.7, 7.4 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 9.14 (s, 1H, N-CHO), 9.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H, CH_2-CHO).- ^{13}C -NMR (**109**, $CDCl_3$, 75.5 MHz): δ = 21.6 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 27.0 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 27.9, (+, $C(CH_3)_3$), 35.1 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 41.2 (-, CH_2), 52.3 (+, CO_2CH_3), 88.2 ($C_{\text{quart.}}$, $C(CH_3)_3$), 152.6 ($C_{\text{quart.}}$, $CO_2C(CH_3)_3$), 163.8 (+, CH, NCHO), 171.6 ($C_{\text{quart.}}$, CO_2CH_3), 199.3 (+, CH, CH_2CHO).-IR (Acetonitril): ν = 3627, 3529, 3355, 3255, 2912, 2733, 1745, 1142, 1024, 849, 777, 721, 694 cm^{-1} .-MS (DCI(NH_3)): m/z (%) = 303.2 (100) [$M+NH_4^+$], 203.1 (65) [$M+NH_4^+-Boc$], 286 (10) [MH^+].-HRMS ($C_{13}H_{20}NO_6$): ber. 286.12906, gef. 286.12810.



(1S*, 2R*, 3R*)-2-tert-Butoxycarbonyl-N-formyl-amino-3-(2-oxo-ethyl)-cyclopropan-carbonsäuremethylester (110):

In eine Lösung von 2.43 g (9.6 mmol, 1.0 Äquiv.) **108** in 70 mL trockenem Dichlormethan wurde bei -78 °C Ozon bis zur Blaufärbung eingeleitet. Zur Vertreibung überschüssigen Ozons wurde weitere 20 min Sauerstoff durch die Lösung geleitet. Anschließend wurden 2.98 g, (3.7 mL, 48 mmol, 5.0 Äquiv.) Dimethylsulfid zugegeben. Man ließ das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührte weiter 12 h bei dieser Temperatur. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch eingeengt, dreimal mit 20 mL Wasser extrahiert, und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 3:2 R_f (**110**) = 0.41). man erhielt 2.49 g (8.7 mmol, 91 %) **110** als farbloses Öl.

$^1\text{H NMR}$ (**110**, 300 MHz, CDCl_3): δ = 1.51 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.03-2.11 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 2.31 (dd, J = 7.8, 9.5 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 2.88-2.95 (m, 3H, CH_2 + Cyclopropyl-H), 3.62 (s, 3H, CO_2CH_3), 9.14 (s, 1H, N-CHO), 9.70 (s, 1H, $\text{CH}_2\text{-CHO}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (**110**, CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 19.4 (+, CH, Cyclopropyl-C), 21.3 (+, CH, Cyclopropyl-C), 27.9 (+, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.8 (+, CH, Cyclopropyl-C), 37.8 (-, CH_2), 51.9 (+, CO_2CH_3), 84.8 ($\text{C}_{\text{quart.}}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 152.5 ($\text{C}_{\text{quart.}}$, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 164.1 (+, CH, NCHO), 170.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$, CO_2CH_3), 200.4 (+, CH, CH_2CHO). -IR (Acetonitril): ν = 3627, 3529, 3355, 3255, 2912, 2733, 1745, 1142, 1024, 849, 777, 721, 694 cm^{-1} . -MS (DCI(NH_3)): m/z (%) = 303.2 (60) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$], 203.1 (100) [$\text{M-Boc}+\text{NH}_4^+$], 286 (10) [MH^+]. -HRMS ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_6$): ber. 286.1291, gef. 286.1289.

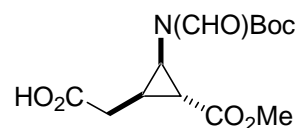


(1R*, 2R*, 3R*)-2-(2-Benzylaminoethyl)-3-tert-butoxycarbonylamino-cyclopropan-carbonsäuremethylester (112):

110 mg (0.39 mmol, 1.0 Äquiv.) **109** wurden in 5 mL trockenem THF gelöst, mit 140 mg ausgeheiztem Molsieb (4A) versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 91 mg (0.093 mL, 0.964 mmol, 2.5 Äquiv.) Benzylamin und 204 mg (0.96 mmol, 2.5 Äquiv.)

Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde zunächst mit 5 mL Methanol, dann mit 2 mL Wasser gequenchet, vom Molsieb abfiltriert und im Vakuum auf 2-3 mL eingengt. Die verbleibende wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 50:1, R_f (**112**): 0.23). Man erhielt 68 mg (0.181 mmol, 47 %) **112** als blass-gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (**112**, CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.62-1.79 (m, 3H, Cyclopropyl-H+ CH_2), 1.87-1.98 (m, 2H, CH_2), 2.78-2.86 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.31-3.4.39 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.63 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.89 (bs, 2H, CH_2Ph), 7.10-7.32 (m, 5H, Ph-H).-
 $^{13}\text{C-NMR}$ (**112**, CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 24.3 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 28.3 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 28.3 (+, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.4 (-, CHCH_2), 38.7 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 45.5 (-, NCH_2), 52.1 (+, CO_2CH_3), 68.2 (-, PhCH_2NH), 80.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 127.1 (+, CH, aromat.-CH), 128.0 (+, CH, aromat.-CH), 128.2 (+, CH, aromat.-CH), 128.5 (+, CH, aromat.-CH), 130.4 (+, CH, aromat.-CH), 135.8 ($\text{C}_{\text{quart.}}$, Ph-C), 163.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 167.8 ($\text{C}_{\text{quart.}}$, CO_2CH_3).-
IR (Dichlormethan) ν = 3676, 3433, 3320, 3060, 3082, 2931, 2828, 2779, 2254, 1756, 1495, 1450, 1389, 1368, 1187, 1072, 975, 853, 651, 591, 461 cm^{-1} .-
MS ($\text{CI}(\text{NH}_3)$): m/z (%) = 349.5 (20) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 249.2 (43) $[\text{M-Boc}+\text{H}^+]$, 366.4 (76) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$, 266.3 (100) $[\text{M-Boc}+\text{NH}_4^+]$.-
HRMS ($\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$): ber. 349.2127, gef. 349.2120.

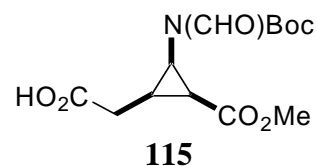
**114**

(1R*, 2R*, 3R*)-2-tert-Butoxycarbonyl-N-formyl-amino-3-carboxymethyl-cyclopropan-carbonsäuremethylester (114**):**

Eine Lösung von 0.46 g (1.72 mmol, 1.0 Äquiv.) des Aldehyds **109** in 10 mL Acetonitril wurde auf 0 °C abgekühlt und unter intensivem Rühren mit einer Lösung von 0.15 g (1.12 mmol, 0.7 Äquiv.) KH_2PO_4 in 1.7 mL Wasser und 0.02 mL 30 %iger H_2O_2 -Lösung versetzt. Danach wurde eine Lösung von 0.37 g (3.27 mmol, 1.9 Äquiv.) NaClO_2 (techn. 80 %ig) in 3.7 mL Wasser zugegeben. Anschließend wurde noch 1.5 h bei 0 °C bis zum Ende der Gasentwicklung (ca. 1-2 h) gerührt. Zur Zerstörung von überschüssigem NaClO_2 wurde die Lösung mit 0.17 g (1.35 mmol, 0.8 Äquiv.) Na_2SO_3 versetzt und eine weitere Stunde gerührt. Dann wurden 10 mL 1N KHSO_4 -Lösung zugegeben und 5 mal mit 10 mL

Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Man erhielt 0.51 g, (1.68 mmol, 98%) **114** als farbloses Öl, welches bei längerem Stehen zu einem farblosen wachsartigen Feststoff erstarrte.

^1H NMR (**114**, CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.53 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.82 (dd, J = 4.0, 5.6 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 2.03-2.18 (m, 2H, CH_2), 2.62-2.69 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.04 (dd, J = 4.0, 7.5 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 9.16 (s, 1H, N-CHO). **^{13}C -NMR** (**114**, CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 23.3 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 27.1 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 27.9, (+, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.1 (-, CH_2), 35.3 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 52.3 (+, CO_2CH_3), 88.2 ($\text{C}_{\text{quart.}}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 152.6 ($\text{C}_{\text{quart.}}$, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 163.9 (+, CH, NCHO), 171.7 ($\text{C}_{\text{quart.}}$, CO_2CH_3), 176.7 (+, CH, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$). **IR** (KBr): ν = 3330, 2984, 2645, 1734, 1710, 1540, 1369, 1329, 1285, 1160, 1093, 1065, 1040, 997, 847, 777, 757, 728, 719, 645 cm^{-1} . **MS** ($\text{DCI}(\text{NH}_3)$): m/z (%) = 319.2 (50) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$, 219.1 (100) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{NH}_4^+]$, 202 (30) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}^+]$. **HRMS** ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_7$): ber. 302.12340, gef. 302.12370.

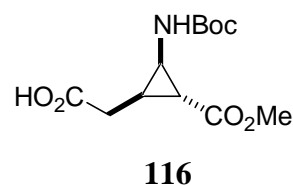


(1S*, 2R*, 3R*)-2-tert-Butoxycarbonyl-N-formyl-amino-3-carboxymethyl-cyclopropan-carbonsäuremethylester (115**):**

Eine Lösung von 0.13 g (0.49 mmol, 1.0 Äquiv.) des Aldehyds **110** in 10 mL Acetonitril wurde auf 0 °C abgekühlt und unter intensivem Rühren mit einer Lösung von 43 mg (0.32 mmol, 0.7 Äquiv.) KH_2PO_4 in 0.7 mL Wasser und 0.01 mL 30 %iger H_2O_2 -Lösung versetzt. Danach wurde eine Lösung von 84 mg (0.92 mmol, 1.9 Äquiv.) NaClO_2 (techn. 80 %ig) in 1.0 mL Wasser zugegeben. Anschließend wurde noch 1.5 h bei 0 °C bis zum Ende der Gasentwicklung (ca. 1-2 h) gerührt. Zur Zerstörung von überschüssigem NaClO_2 wurde die Lösung mit 0.10 g Na_2SO_3 versetzt und eine weitere Stunde gerührt. Dann wurden 10 mL 1N KHSO_4 -Lösung zugegeben und 5 mal mit 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Man erhielt 0.13 g, (0.44 mmol, 94%) **115** als farbloses Öl, welches bei längerem Stehen zu einem farblosen wachsartigen Feststoff erstarrte.

^1H NMR (**115**, CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.51 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.04-2.12 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 2.16-2.29 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 2.88-2.95 (m, 2H, CH_2), 3.64 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.66-3.71 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 9.14 (s, 1H, N-CHO). **^{13}C -NMR** (**115**, CDCl_3 , 75.5 MHz): δ =

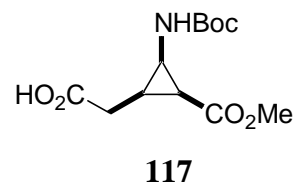
21.1 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 21.4 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 27.9 (+, C(CH₃)₃), 33.0 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 38.8 (-, CH₂), 51.9 (+, CO₂CH₃), 84.9 (C_{quart.}, C(CH₃)₃), 152.4 (C_{quart.}, CO₂C(CH₃)₃), 164.2 (+, CH, NCHO), 170.1 (C_{quart.}, CO₂CH₃), 177.1 (C_{quart.}, CO₂H).-**IR** (Acetonitril): ν = 3629, 3538, 3259, 3153, 3039, 2960, 1708, 1638, 1290, 1254, 1150, 1062, 991, 960, 910, 828, 759, 732, 670 cm⁻¹.-**MS** (LSI): m/z (%) = 302.1 (80) [M+H⁺], 202.0 (100) [M-Boc+H⁺].-**HRMS** (C₁₃H₂₀NO₇): ber. 302.1240, gef. 302.12390.



(1R*, 2R*, 3R*)-2-tert-Butoxycarbonyl-amino-3-carboxymethyl-cyclopropancarbonsäuremethylester (116):

35 mg (0.12 mmol, 1.0 Äquiv.) **114** wurden in 5 mL Acetonitril gelöst, mit 0.03 g (37 µl, 0.26 mmol, 2.2 Äquiv.) DEAEA versetzt, und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung mit 3 mL 1M KHSO₄ angesäuert und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde dreimal 5 mL 1M KHSO₄ extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Man erhielt 27.2 mg (0.10 mmol, 86 %) **116** als farbloses Öl.

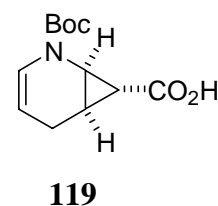
¹H NMR (**116**, CD₃OD, 300 MHz, Signalverdopplung durch Rotamere): δ = 1.43 + 1.44(s, 9H, C(CH₃)₃), 1.56-1.61 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 1.78-1.83 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 2.39-2.56 (m, 2H, CH₂), 3.02-3.07 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃).-**¹³C-NMR** (**116**, CD₃OD, 75.5 MHz): δ = 24.5 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 28.3 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 28.7 (+, C(CH₃)₃), 32.3 (-, CH₂), 36.5 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 52.5 (+, CO₂CH₃), 80.8 (C_{quart.}, C(CH₃)₃), 156.7 (C_{quart.}, CO₂C(CH₃)₃), 174.2 (C_{quart.}, CO₂CH₃), 175.6 (C_{quart.}, CH₂CO₂H).-**IR** (Acetonitril): ν = 3627, 3538, 3368, 3255, 2960, 2924, 2080, 1782, 1735, 1318, 1231, 1151, 1088, 1006, 975, 853, 781, 726 cm⁻¹.-**MS** (LSI): m/z (%) = 291.1 (60) [M+H⁺], 235.1 (100) [M-^tBu+H⁺], 191.1 (45) [M-Boc+H⁺].-**HRMS** (C₁₂H₂₀NO₆): ber. 274.1291, gef. 274.1289.



(1S*, 2R*, 3R*)-2-tert-Butoxycarbonyl-amino-3-carboxymethyl-cyclopropylcarbon-säuremethylester (117):

100 mg (0.33 mmol, 1.0 Äquiv.) **115** wurden in 5 mL Acetonitril gelöst, mit 0.09 g (0.10 mL, 0.73 mmol, 2.2 Äquiv.) DEAEA versetzt, und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Mischung mit 3 mL 1M KHSO₄ angesäuert und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde dreimal 5 mL 1M KHSO₄ extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Man erhielt 70.0 mg (0.256 mmol, 77 %) **117** als blass-gelbes Öl.

¹H NMR (**117**, CD₃OD, 300 MHz): δ = 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.77-1.85 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 1.98-2.05 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 2.71 (d, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 3.12 (dd, J = 7.4, 7.5 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 3.63 (s, 3H, CO₂CH₃).-**¹³C-NMR** (**117**, CD₃OD, 75.5 MHz): δ = 21.3 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 21.8 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 28.7, (+, C(CH₃)₃), 27.7 (-, CH₂), 33.7 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 52.3 (+, CO₂CH₃), 80.8 (C_{quart.}, C(CH₃)₃), 158.7 (C_{quart.}, CO₂C(CH₃)₃), 172.4 (C_{quart.}, CO₂CH₃), 176.1 (C_{quart.}, CH₂CO₂H).-**IR** (Acetonitril): ν = 3618, 3538, 3388, 3252, 3140, 2916, 2537, 2075, 1708, 1430, 1332, 1219, 1076, 959, 857, 778, 725 cm⁻¹.-**MS** (LSI): m/z (%) = 291.1 (60) [M+H⁺], 235.1 (100) [M-^tBu+H⁺], 191.1 (45) [M-Boc+H⁺].-**HRMS** (C₁₂H₂₀NO₆): ber. 274.1291, gef. 274.1286.

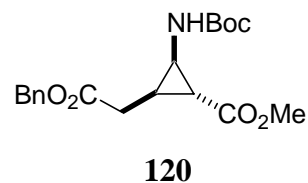


(1R*, 6R*, 7R*)-2-Aza-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2,7-dicarbonsäure-2-tert-butylester (119):

Eine Lösung von 0.53 g (2.36 mmol, 1.0 Äquiv.) **107** in 10 mL Methanol wurde mit Natronlauge (0.20 g, 5 mmol, 2.1 Äquiv. in 2 mL Wasser) versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle, Laufmittel: Ethylacetat). Die Reaktionslösung wurde im Vakuum konzentriert (auf ca. 5 mL) und zweimal mit 5 mL Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1N KHSO₄-Lsg. angesäuert und dreimal mit 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und über

Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan) filtriert. Nach dem entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 0.5 g (2.10 mmol, 89%) **119** als oranges, spektroskopisch reines Öl.

¹H NMR (**119**, CDCl₃, 300 MHz, Signalverdoppelung durch Rotamere): δ = 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.79–1.96 (m, 2H, CH₂), 2.24–2.31 (m, 1H, 6-H), 2.41–2.50 (m, 1H, 7-H), 3.68–3.85 (m, 1H, 1-H), 4.58–4.65 (m, 1H, 4-H), 6.52–6.63 (m, 1H, 3-H), 10.98 (bs, 1H, COOH).-
¹³C NMR (**119**, CDCl₃, 75.5 MHz, Signalverdoppelung durch Rotamere): δ = 18.84 (-, -CH₂), 21.0 (+, CH, 7-C), 25.78 + 26.37 (+, CH, 6-C), 28.19 (+, C(CH₃)₃), 37.29 + 37.94 (+, CH, 1-C), 81.80 (C_{quart.}, C(CH₃)₃), 100.01 + 101.29 (+, CH, 3-C), 121.54 + 122.80 (+, CH, 4-C), 153.05 (C_{quart.}, CO₂C(CH₃)₃), 177.83 + 178.33 (C_{quart.}, CO₂H).-**IR** (Acetonitril): ν = 3629, 3529, 3256, 3070, 1720, 1706, 1663, 1480, 1258, 11711, 1124, 1069, 976, 932, 856, 818, 789, 767, 692 cm⁻¹.-**MS** (Cl(NH₃)): m/z (%) = 257.2 (68), [M + NH₄⁺], 240.2 (59) [MH⁺], 201.1 (100) [M + NH₄⁺-C(CH₃)₃], 140.0 (73), [MH⁺-Boc].-**HRMS** (C₁₂H₁₈NO₄): ber. 240.1236 gef. 240.1233.

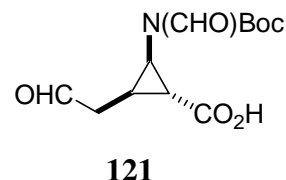


(1R*, 2R*, 3R*)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-benzylcarboxymethyl-cyclopropan-carbonsäuremethylester (120):

169 mg (0.62 mmol, 1.0 Äquiv.) der Säure **116** wurden in 10 mL trockenem DMF gelöst und mit 114 mg (1.36 mmol, 2.2 Äquiv.) NaHCO₃ und 116 mg (0.081 mL, 0.68 mmol, 1.1 Äquiv.) Benzylbromid versetzt. Die Mischung wurde 2 d bei Raumtemperatur gerührt, mit 20 mL Ethylacetat verdünnt und dreimal mit 10 mL 1M KHSO₄-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Die Reinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 50:1, R_f (**120**) = 0.86) und man erhielt 200 mg (0.56 mmol, 89 %) **120** als farbloses Öl.

¹H NMR (**120**, CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.60–1.69 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 1.84–1.93 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 2.31–2.61 (m, 1H, CH₂), 2.65–2.74 (m, 1H, CH₂), 3.11 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.15 (s, 2H, CH₂Ph), 7.36–7.40 (m, 5H, Ph-H).-**¹³C-NMR** (**533**, CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 23.1 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 28.0 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 28.3 (+, C(CH₃)₃), 32.1 (-, CH₂), 35.2 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 52.1 (+, CO₂CH₃), 66.9 (-, CH₂Ph), 80.1 (C_{quart.}, C(CH₃)₃), 128.3 (+, CH, Ph-CH), 128.3 (+, CH, Ph-CH), 128.5 (+, CH, Ph-CH), 128.7 (+, CH, Ph-CH), 128.8 (+, CH, Ph-CH), 135.5 (C_{quart.}, Ph-

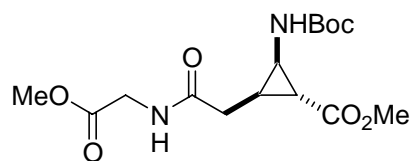
C), 156.2 ($C_{\text{quart.}}$, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 171.2 ($C_{\text{quart.}}$, CO_2CH_3), 171.9 (+, CH, CO_2Bn).-**IR** (Acetonitril): $\nu = 3631, 3540, 3372, 2186, 1067, 3041, 2923, 1726, 1420, 1387, 1236, 1162, 1069, 979, 835, 146, 701 \text{ cm}^{-1}$.-**MS** ($\text{CI}(\text{NH}_3)$): m/z (%) = 264.1 (100) $[\text{M-Boc}+\text{H}^+]$, 308.0 (30), 364.1 (10) $[\text{M}+\text{H}^+]$.-**HRMS** ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_6$): ber. 364.1760, gef. 364.1756.



(1R*, 2R*, 3R*)-2-tert-Butoxycarbonyl-N-formyl-amino-3-(2-oxo-ethyl)-cyclopropanecarbonsäure (121):

Zu einer Lösung von 0.53 g (1.77 mmol, 1.0 Äquiv.) **119** in 40 mL trockenem Methanol wurden 0.30 g (3.59 mmol, 2.0 Äquiv.) NaHCO_3 gegeben und bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt (2 –2.5 h). Anschließend wurde bei -78 °C Ozon bis zur Blaufärbung eingeleitet. Zur Vertreibung überschüssigen Ozons wurde weitere 20 min Sauerstoff durch die Lösung geleitet und bis zum Auftauen auf Raumtemperatur 12 h gerührt. Das Methanol wurde am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand zweimal mit trockenem Toluol coevaporiert. Anschließend wurde der Rückstand in 40 mL trockenem Dichlormethan aufgenommen, auf -78 °C abgekühlt und mit 0.55 g (0.68 mL, 8.85 mmol, 5.0 Äquiv.) Dimethylsulfid versetzt. Man ließ das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührte weitere 12 h bei dieser Temperatur. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt, wiederum in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit 20 mL 1N KHSO_4 -Lösung extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 0.45 g (1.7 mmol, 93 %) **121** als farbloses Öl.

^1H NMR (**121**, CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.53$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.76 (dd, $J = 4.1, 5.5 \text{ Hz}$, 1H, Cyclopropyl-H), 1.89-2.19 (m, 2H, CH_2), 2.95-3.04 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.43 (dd, $J = 4.1, 7.3 \text{ Hz}$, 1H, Cyclopropyl-H), 9.12 (s, 1H, N-CHO), 9.69 (s, 1H, $\text{CH}_2\text{-CHO}$).- **^{13}C -NMR** (**121**, CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 22.09$ (+, CH, Cyclopropyl-CH), 27.13 (+, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.90 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 35.38 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 41.18 (-, CH_2), 85.08 + 85.23 ($C_{\text{quart.}}$, $\text{-C}(\text{CH}_3)_3$), 152.62 ($C_{\text{quart.}}$, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 164.06 (+, CH, NCHO), 176.34 ($C_{\text{quart.}}$, CO_2H), 199.49 (+, CH, CHO).-**IR** (Acetonitril): $\nu = 3627, 3538, 3249, 3060, 1735, 1720, 1635, 1322, 1277, 1160, 1067, 979, 952, 883, 849, 777, 739 \text{ cm}^{-1}$.-**MS** ($\text{DCI}(\text{NH}_3)$): m/z (%) = 189.2 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$, 189 (60) $[\text{M-Boc}+\text{NH}_4^+]$.-**HRMS** ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_6$): ber. 272.1134, gef 272.1135.

**122**

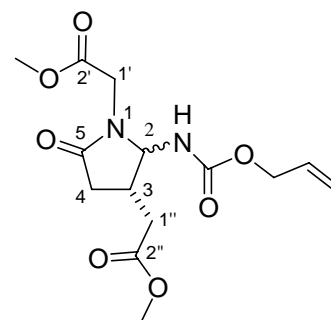
(1*R, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-[(methoxycarbonylmethylcarbamoyl)-methyl]-cyclopropanecarboxymethyl ester (122):**

0.55 g (2.03 mmol, 1.0 Äquiv.) **116**, 0.59 g (3.07 mmol, 1.5 Äquiv.) EDC und 0.42 g (3.09 mmol, 1.5 Äquiv.) HOBt wurden in 16 mL trockenem Dichlormethan gelöst und 1h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 0.38 g (3.05 mmol, 1.5 Äquiv.) Glycin-methylester.HCl und 1.0 g (1.4 mL, 10.15 mmol, 5.0 Äquiv.) Triethylamin zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 10 mL 1M KHSO₄ angesäuert und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde einmal 10 mL 1M KHSO₄ und zweimal mit 10 mL NaHCO₃ extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und eingeengt. Die Reinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 50:1, *R_f* (**122**) = 0.23). Man erhielt 0.41 g (1.2 mmol, 60 %) **122** als farbloses Öl, welches nach längerem stehen zu einem amorphen Feststoff erstarrte.

¹H-NMR (**122**, CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.52–1.61 (m, 2H, CHCH₂), 1.79–1.89 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 2.29 (dd, *J* = 15.2, 10.3 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 2.67 (dd, *J* = 4.7, 15.2 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 3.14 (bs, 1H, HNBoc), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.05 (dd, *J* = 2.7, 5.3 Hz, 2H, NCH₂CO), 5.62 + 6.60 (bs, 1H, C(O)NHCH₂).

¹³C NMR (**122**, CDCl₃, 75.5 MHz) δ = 23.74 (+, CH, Cyclopropyl-C), 27.9 (+, CH, Cyclopropyl-C), 28.25 (+, C(CH₃)₃), 33.78 (-, CHCH₂), 35.80 (+, CH, Cyclopropyl-C), 41.25 (-, NCH₂), 52.03 (+, CO₂CH₃), 52.41 (+, CO₂CH₃), 80.17 (C_{quart.}, C(CH₃)₃), 156.71 (C_{quart.}, CO₂C(CH₃)₃), 170.21 (C_{quart.}, CH₂CONH), 171.5 (C_{quart.}, CO₂CH₃), 172.00 (C_{quart.}, CO₂CH₃).

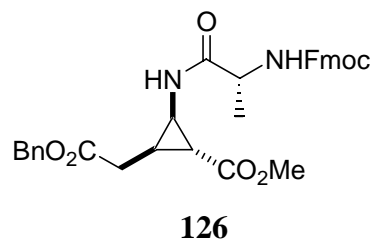
IR (Acetonitril): ν = 3630, 3542, 3372, 2906, 2341, 1724, 1673, 1525, 1330, 1230, 1207, 1166, 1060, 1011, 984, 922, 887, 848, 717, 779 cm⁻¹. -MS (DCI(NH₃)): *m/z* (%) = 245.1 (30) [MH⁺-Boc], 289.2 (100) [MH⁺-C₄H₈], 306.2 (28) [M + NH₄⁺-C₄H₈], 345.2 (100), [MH⁺], 362.3 (8) [M + NH₄⁺]. -C₁₅H₂₄N₂O₇ (344.4): ber. C 52.32, H 7.02, N 8.13, gef. C 51.98, H 7.41, N 8.31.

**123**

(1*R, 2*S**)-(2-Allyloxycarbonylamino-1-methoxycarbonylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-yl)-essigsäuremethylester (123a) und (1*S**, 2*S**)-(2-Allyloxycarbonylamino-1-methoxycarbonylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-yl)-essigsäuremethylester (123b):**

Nach **AAV01** wurden 0.32 g (0.92 mmol, 1.0 Äquiv.) **122** entschützt und mit 0.12 g Allylchloroformiat (0.11 mL, 1.01 mmol, 1.1 Äquiv.) und 0.15 g Pyridin (0.15 mL, 1.84 mmol, 2.0 Äquiv.) umgesetzt. Die Reinigung erfolgte durch Chromatographie an Flashkieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1, **R_f** (**123**) = 0.54). Man erhielt 0.27 g (0.83 mmol, 90 %) **123** (dv: 1:1.8) als farbloses Öl.

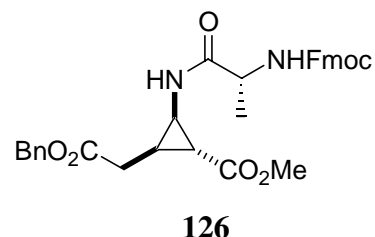
¹H NMR (**123**, CDCl₃, 300 MHz, Signalverdoppelung durch Diastereomere): δ = 2.17-2.24 (m, 1H, 3-H), 2.52-2.68 (m, 2H, 4-CH₂), 2.71-2.84 (m, 2H, 1''-CH₂), 3.49 (s, 3H), 3.74 (s, 3H, CO₂Me), 3.98-4.24 (m, 2H, 1'-CH₂), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H, OCH₂CHCH₂), 5.14-5.36 (m, 3H, 2-H + OCH₂CHCH₂), 5.83-5.96 (m, 1H, OCH₂CHCH₂). **¹³C-NMR** (**123**, CDCl₃, 75.5 MHz, Signalverdoppelung durch Diastereomere): δ = 35.2 (-, 1''-CH₂), 36.9 (+, CH, 3-CH), 37.0 (-, 4-CH₂), 41.8 (-, 1'-CH₂), 52.0 (+, CO₂CH₃), 52.5 (+, CO₂CH₃), 66.1 (-, OCH₂CHCH₂), 71.1 (+, CH, 2-CH), 118.3 (-, OCH₂CHCH₂), 132.1(+, CH, OCH₂CHCH₂), 155.7 (C_{quart.}, NCO₂CH₂CHCH₂), 169.4 (C_{quart.}, 2'-CO₂CH₃), 171.7 (C_{quart.}, 2''-CO₂CH₃), 173.0 (C_{quart.}, 5-C). **-IR** (Acetonitril): ν = 3630, 3538, 3353, 3089, 2960, 2853, 2758, 2102, 1699, 1400, 1249, 1170, 1087, 995, 940, 895, 853, 775, 729, 670 cm⁻¹. **-MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 228.1 (100) [MH⁺-Aloc-NH₂], 245.1 (20) [M + NH₄⁺-Aloc-NH₂], 329.1 (15) [MH⁺], 346.1 (35) [M+NH₄⁺]. **-HRMS** (C₁₄H₂₁N₂O₇): ber. 329.3258, gef. 329.3262.



(1*R, 2*R**, 3*R**)-2-Benzyloxycarbonylmethyl-3-[2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-propionylamino]-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester (126):**

104 mg (0.29 mmol, 1.0 Äquiv.) **126** wurden nach **AAV01** entschützt und mit 188 mg (0.57 mmol, 2.0 Äquiv.) Fmoc-Alanin, 219 mg EDC, 77 mg HOBt und 87 mg (0.12 mL, 0.86 mmol, 3.0 Äquiv.) Triethylamin umgesetzt. Die Reinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 50:2, **R_f** (**126**): = 0.38). Man erhielt 70 mg (0.27 mmol, 30 %) **126** als farbloses Öl.

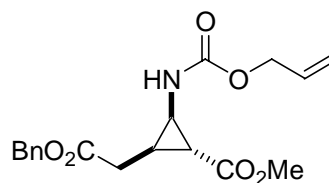
¹H-NMR (**126**, CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.21-1.46 (m, 8H, CHCH₃ + CHCH₃ beide Diast.), 1.62-1.68 (m, 1H, Cyclopropyl-H, 1 Diast.), 1.91-1.98 (m, 2H, Cyclopropyl-H, beide Diast.), 2.31-2.43 (m, 3H, CHCH₂ + cyclopropyl-H 1 Diast.), 2.59-2.67 (m, 2H, CHCH₂ 1 Diast.), 3.11-3.19 (bs, 2H, Cyclopropyl-H, beide Diast.), 3.61 (s, 3H, OCH₃, 1 Diastereomer), 3.69 (s, 3H, OCH₃, 1 Diast.), 4.08-4.20 (m, 2H, Fmoc-CH, beide Diast.), 4.32-4.39 (m, 4H, Fmoc-CH₂, beide Diast.), 5.00 (s, 2H, PhCH₂, 1 Diast.), 5.12 (s, 2H, PhCH₂, 1 Diast.), 5.35 (bs, 2H NH), 6.93 (bs, 2H, NH), 7.28-7.76 (m, 16H, aromat.-H, beide Diast.).-**¹³C-NMR** (**126**, CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 22.6 (+, CH₃CH, 1 diast.), 23.5 (+, CH₃CH, 1 diast.), 23.7 (+, cyclopropyl-CH, 1 diast.), 25.2 (+, cyclopropyl-CH, 1 diast.), 27.7 (+, cyclopropyl-CH, 1 diast.), 27.8 (+, cyclopropyl-CH, 1 diast.), 29.7 (-, CHCH₂), 32.4 (-, CHCH₂), 34.4 (+, cyclopropyl-CHN), 35.5 (+, cyclopropyl-CHN), 47.1 (+, Fmoc-CH), 50.3 (+, Ala-CHN, 1 diast.), 50.5 (+, Ala-CHN, 1 diast.), 52.2 (+, CH₃O), 52.4 (+, CH₃O), 66.5 (-, CH₂O, 1 diast.), 66.8 (-, CH₂O, 1 diast.), 67.0 (-, Fmoc-CH₂), 67.1 (-, Fmoc-CH₂), 119.9-128.6 (+, Ar-CH, 13C), 134.9 (C_{quart}, Ph-C, 1 diast.), 135.0 (C_{quart}, Ph-C, 1 diast.), 141.22 (C_{quart}, Fmoc-Ar-C, 1 diast.), 141.25 (C_{quart}, Fmoc-Ar-C, 1 diast.), 141.27 (C_{quart}, Fmoc-Ar-C, 1 diast., 2C), 143.64 (C_{quart}, Fmoc-Ar-C, 1 diast.), 143.68 (C_{quart}, Fmoc-Ar-C, 1 diast.), 143.8 (C_{quart}, Fmoc-Ar-C, 1 diast., 2C), 155.8 (C_{quart}, N(CO)O, 1 diast.), 155.9 (C_{quart}, N(CO)O, 1 diast.), 169.73 (C_{quart}, C=O, 1 diast.), 169.75 (C_{quart}, C=O, 1 diast.), 169.8 (C_{quart}, C=O, 1 diast.), 169.9 (C_{quart}, C=O, 1 diast.), 172.7 (C_{quart}, C=O, 1 diast.), 172.8 (C_{quart}, C=O, 1 diast.).-**IR** (KBr) 3322, 3064, 2953, 1724, 1678, 1524, 1450, 1311 cm⁻¹.-**MS** (FAB(NH₃)): m/z (%) = 557.5 (100) [M+H⁺], 1113.6 (60) [2M+H⁺].-**HRMS** (C₁₂H₁₆NO₇): ber.557.2288, gef. 557.2293.



(1*R, 2*R**, 3*R**)-2-Benzyloxycarbonylmethyl-3-[2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl-amino)-propionylamino]-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester (**126**):**

Eine Lösung von 80 mg (0.23 mmol, 1.0 Äquiv.) **127** in 5 mL trockenem Dichlormethan wurde unter N₂-Atmosphäre mit 188 mg (0.57 mmol, 2.0 Äquiv.) Fmoc-Alanin das mit 191 mg HBTU (0.51 mmol, 2.0 Äquiv.) und 70 mg HOBt (0.51 mmol, 2.0 Äquiv.) in 1 mL trockenem Dichlormethan voraktiviert wurde, und 133 mg (0.175 mL, 1.0 mmol, 4.0 Äquiv.) Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend wurden 12 mg (0.01 mmol, 0.2 Äquiv.) Palladiumtetratriphenylphosphin und 58 mg (0.52 mmol, 2.0 Äquiv.) DABCO zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 h bei Raumtemperatur unter N₂-Atmosphäre gerührt und danach dreimal mit 5 mL 1N KHSO₄-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung des Rückstandes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 50:2, *R_f* (**126**): = 0.38). Man erhielt 46 mg (0.12 mmol, 54 %) **514** als farbloses Öl.

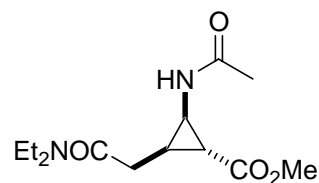
¹H-NMR (**126**, CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.21-1.46 (m, 8H, CHCH₃ + CHCH₃ beide Diast.), 1.62-1.68 (m, 1H, Cyclopropyl-H, 1 Diast.), 1.91-1.98 (m, 2H, Cyclopropyl-H, beide Diast.), 2.31-2.43 (m, 3H, CHCH₂ + cyclopropyl-H 1 Diast.), 2.59-2.67 (m, 2H, CHCH₂ 1 Diast.), 3.11-3.19 (bs, 2H, Cyclopropyl-H, beide Diast.), 3.61 (s, 3H, OCH₃, 1 Diastereomer), 3.69 (s, 3H, OCH₃, 1 Diast.), 4.08-4.20 (m, 2H, Fmoc-CH, beide Diast.), 4.32-4.39 (m, 4H, Fmoc-CH₂, beide Diast.), 5.00 (s, 2H, PhCH₂, 1 Diast.), 5.12 (s, 2H, PhCH₂, 1 Diast.), 5.35 (bs, 2H NH), 6.93 (bs, 2H, NH), 7.28-7.76 (m, 16H, arom.-H, beide Diast.).

**127**

(1*R, 2*R**, 3*R**)-2-Allyloxycarbonylamino-3-benzyloxycarbonylmethyl-cyclopropanecarbonsäuremethylester (127):**

174 mg (0.48 mmol, 1.0 Äquiv.) **120** wurden nach **AAV01** entschützt und mit 64 mg (0.06 mL, 0.53 mmol, 1.1 Äquiv.) Allylchloroformiat und 126 mg (0.13 mL, 1.1 mmol, 3.3 Äquiv.) Pyridin umgesetzt. Die Reinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 1:1, *R_f* (**127**): = 0.52). Man erhielt 100 mg (0.28 mmol, 60 %) **514** als hellgelbes Öl.

¹H-NMR (**127**, CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.62-1.92 (m, 2H, CH₂), 2.25-2.39 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 2.56-2.71 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.17-3.26 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.63 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, NCO₂CH₂CHCH₂), 5.21-5.43 (m, 4H, NCO₂CH₂CHCH₂ + CH₂Ph), 5.78-5.91 (m, 1H, NCO₂CH₂CHCH₂), 7.28-7.45 (m, 5H, aromat.-H).-**¹³C-NMR** (**127**, CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 22.5 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 27.5 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 32.0 (-, CH₂CO₂H), 32.3 (+, CH, Cyclopropyl-CH), 52.3 (+, CO₂CH₃), 65.8 (-, NCO₂CH₂CHCH₂), 66.7 (-, CH₂Ph), 118.8 (-, NCO₂CH₂CHCH₂), 128.3 (+, CH, Ph-CH), 128.3 (+, CH, Ph-CH), 128.5 (+, CH, Ph-CH), 128.7 (+, CH, Ph-CH), 128.8 (+, CH, Ph-CH), 131.6 (+, CH, NCO₂CH₂CHCH₂), 135.5 (C_{quart.}, Ph-C), 171.0 (C_{quart.}, NCO₂), 171.7 (C_{quart.}, CO₂Me), 172.5 (C_{quart.}, CH₂CO₂Ph).-**MS** (CI(NH₃)): *m/z* (%) = 348.5 (20) [M+H⁺], 248.5 (43) [M-Boc+H⁺], 364.3 (76) [M+NH₄⁺], 264.3 (100) [M-Boc+NH₄⁺].

**137**

(1*R, 2*R**, 3*R**)-2-Acetylamino-3-diethylcarbamoylmethyl-cyclopropanecarbonsäure-methylester (137):**

100 mg (0.28 mmol, 1.0 Äquiv.) **120** wurden nach **AAV01** entschützt und mit 432 mg (0.4 mL, 0.55 mmol, 2.0 Äquiv.) Essigsäurechlorid und 111 mg (0.15 mL, 1.10 mmol, 4.0 Äquiv.) Triethylamin umgesetzt. Die nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 50:2, R_f = 0.38) als farbloses Öl erhaltene Mischung aus Epimeren (80 mg) wurde in Methanol gelöst und mit 1.0 mL (1.4 mmol, 5.0 Äquiv.) 1,4-Cyclohexadienlösung (40 % in Pentan) und 20 mg Pd/C (5 %) versetzt. Die Mischung wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt, über Celite abfiltriert und eingengt. Das erhaltene farblose Öl (70mg) wurde in 5 mL Dichlormethan mit 54 mg EDC (0.28 mmol, 1.0 Äquiv.) und 38 mg HOBt (0.28 mmol, 1.0 Äquiv.) 1 h voraktiviert. danach wurden 0.04 mL Diethylamin (31 mg, 0.42 mmol, 1.5 Äquiv.) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 5 mL 1N KHSO₄-Lösung angesäuert, die Phasen getrennt und die organische Phase dreimal mit 5 mL 1N KHSO₄-Lösung extrahiert. Das erhaltene Produktgemisch wurde mittels präparativer HPLC aufgetrennt. Man erhielt 19 mg (0.07 mmol, 25 %) **137** als farbloses Öl.

¹H-NMR (**137**, CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.61 (dd, J = 3.3, 5.0 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 1.70-1.80 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 2.00 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.10 (m, 1H, CH₂), 3.06-3.22 (m, 1H, CH₂), 3.25 (bd, J = 3.1 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 3.30-3.50 (m, 4H, 2 x CH₂CH₃), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.92 (bs, 1H, NH).-**¹³C-NMR** (**137**, CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 13.0 (+, CH₂CH₃), 14.8 (+, CH₂CH₃), 22.8 (+, CH, Cyclopropyl-C), 23.2 (+, CH, Cyclopropyl-C), 29.0 (+, C(O)CH₃), 31.3 (-, CH₂CON), 35.3 (+, CH, Cyclopropyl-C), 40.8 (-, CH₂CH₃), 43.0 (-, CH₂CH₃), 52.1 (+, CO₂CH₃), 171.4 (C_{quart.}, NCO), 172.1 (C_{quart.}, CO₂Me), 172.3 (C_{quart.}, CH₂CON).-**IR** (Chloroform) ν = 3453, 3157, 3093, 3006, 2901, 2748, 2632, 2474, 2342, 2253, 1512, 1455, 1385, 1089, 923, 881, 648, cm⁻¹.-**MS** (CI(NH₃)): m/z (%) = 271.3 (100) [M+H⁺].-**HRMS** (C₁₃H₂₃N₂O₄): ber. 271.1658 gef. 271.1652.

2.3 Bibliothekssynthese

Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Bibliothekssynthese (AAV04):

Reduktive Aminierung am PL-FMP-Harz (AAV04-1):

Das Harz (1.6 mmol/g) wurde in 0.7 mL DMF/10 mg 10 min zum Quellen geschüttelt. Danach wurden Trimethylorthoformiat (10.0 Äquiv.) und das Amin (10.0 Äquiv.) zugegeben und bei Raumtemperatur über Nacht geschüttelt.

Die Reaktionsmischung wurde abgesaugt und das Harz wieder in 0.7 mL DMF/10 mg zum Quellen geschüttelt, Natriumtriacetoxymborhydrid (5.0 Äquiv.) und Eisessig (2.0 Äquiv.) wurden zugegeben und die Mischung wieder bei Raumtemperatur 4 h geschüttelt.

Die Reaktionsmischung wurde abgesaugt und das Harz dreimal mit je 1 mL/10 mg DMF/Wasser (1:1), 1 mL/10 mg DMF, 1 mL/10 mg THF und 1 mL/10 mg Dichlormethan gewaschen.

Beladungsbestimmung (gravimetrisch) des Harzes nach reduktiver Aminierung (AAV04-2):

Das Harz (30 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in Dichlormethan (1.2 mL) 10 min zum Quellen geschüttelt. Dann wurden 0.13 mL Diisopropylethylamin (0.74 mmol, 19.0 Äquiv.), 67 mg (0.39 mmol, 10.0 Äquiv.) 4-Methoxybenzoylchlorid und 2 mg DMAP zugegeben und die Mischung über Nacht geschüttelt. Die Reaktionsmischung wurde abgesaugt und dreimal mit je 3 mL THF und Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Abspaltung erfolgte nach AAV04-6. Das erhaltene Produkt wurde sorgfältig bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und ausgewogen. Nach Kontrolle des ^1H -NMR wurde die Beladung berechnet.

Kupplung des β -ACC an die feste Phase (AAV04-3):

Die β -Aminocyclopropanecarbonsäure **20** (1.5 Äquiv.) wurde mit DIC (2.0 Äquiv.) und HOBt (1.5 Äquiv.) in DMF 30 min bei 0 °C voraktiviert. Anschließend wurde die Lösung filtriert, zum bereits gequollenen Harz gegeben und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt.

Die Reaktionsmischung wurde abgesaugt und das Harz dreimal mit je 1 mL/10 mg DMF/Wasser (1:1), 1 mL/10 mg DMF, 1 mL/10 mg THF und 1 mL/10 mg Dichlormethan gewaschen

Amidkupplung mit Carbonsäuren am N-Alloc- β -ACC-Harz (AAV04-4):

Unter N₂-Atmosphäre wurde die Carbonsäure (10.0 Äquiv.) mit DIC (10.0 Äquiv.) und HOBt (10.0 Äquiv.) in trockenem Dichlormethan für 30 min voraktiviert, dann DABCO (20.0 Äquiv.) zugegeben, und die Lösung zum bereits in Dichlormethan vorgequollenen Harz gegeben und geschüttelt. Nachdem sich eine homogene Mischung gebildet hatte wurden 0.2 Äquiv. Palladiumtetratriphenylphosphin zugegeben und 24 h unter Stickstoffatmosphäre geschüttelt. Die Reaktionsmischung wurde dann abgesaugt und das Harz mit dreimal mit je 1 mL/10 mg DMF/Wasser (1:1), 1 mL/10 mg DMF, 1 mL/10 mg THF und 1 mL/10 mg Dichlormethan gewaschen.

Spaltung des Phenacylesters und Amidkupplung (AAV04-5):

Das Harz wurde in 0.7 mL/10 mg DMF für 30 min zum quellen geschüttelt. Dann wurden 10 Äquiv. Natriumthiophenolat zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 30-40 min geschüttelt. Danach wurde das Harz gründlich mit 6x1 mL/10 mg DMF gewaschen. Das Harz wurde wieder in DMF gequollen, HOBt (10.0 Äquiv.) und DIC (10.0 Äquiv.) und Amin (10.0 Äquiv.) wurden zugegeben und alles zusammen über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt.

Abspaltung von der Festphase (AAV04-6):

0.5 mL Dichlormethan und 0.5 mL TFA wurden zum Harz gegeben und 20 min geschüttelt. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt und die vereinigten Abspaltungslösungen im Vakuum eingengt.

“Split-und-Mix”-Synthese der β -ACC-Bibliothek (35):

Die Synthese wurde mit Hilfe des IRORI[®]-Systems durchgeführt. Dazu wurden jeweils ca. 30 mg 4-Formyl-3-methoxyphenoxymethyl-Polystyrol-Harz (1% quervernetzt mit Divinylbenzol) der Firma Polymer Laboratories zusammen mit je einem Radiofrequency-Tag in 30 MicroKans[®] abgefüllt und fest verschlossen. Nach AAV04-1 wurden jeweils 10 Kans in einem Kolben mit 0.62 g (0.95 mL, 5.6 mmol, 10.0 Äquiv.) Trimethylorthoformiat, 0.33 g (0.46 mL, 5.6 mmol, 10.0 Äquiv.) Propylamin, bzw. 0.60 g (0.61 mL, 5.6 mmol, 10.0 Äquiv.)

Benzylamin oder 0.41 g (0.47 mL, 5.6 mmol, 10.0 Äquiv.) Cyclohexylamin und 0.59 g (2.8 mmol, 5.0 Äquiv.) Natriumtriacetoxymborhydrid mit 77 mg (0.08 mL, 1.12 mmol, 2.0 Äquiv.) Eisessig umgesetzt.

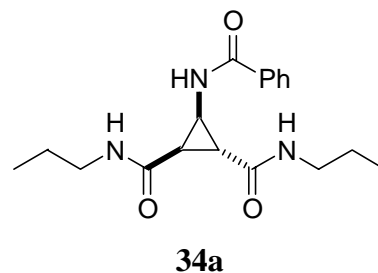
Die Beladungsbestimmung erfolgte mit je 1 Kan pro Kolben nach AAV04-2. Man erhielt eine Beladung von 1.48 mmol/g (Propylamin), 1.48 mmol/g (Benzylamin) und 1.44 mmol/g (Cyclohexylamin). Für die weitere Durchführung der Synthese wurde dennoch von einer Beladung von 1.6 mmol/g ausgegangen.

Alle übrigen Kans aus der reduktiven Aminierung wurden in einem Kolben vereinigt und nach AAV04-3 mit 700 mg (2.76 mmol, 1.5 Äquiv.) *N*-Alloc- β -Aminocyclopropandicarbonsäure-1-phenacylester (**20**), 0.32 g (0.39 mL, 2.54 mmol, 2.0 Äquiv.) DIC und 254 mg (1.86 mmol, 1.5 Äquiv.) HOBt umgesetzt.

Die Kans wurden mit Hilfe des Computers wieder auseinander sortiert, in drei Reaktionskolben aufgeteilt und nach AAV04-4 mit 512 mg (4.2 mmol, 10.0 Äquiv.) Benzoesäure, bzw. 529 mg (4.2 mmol, 10 Äquiv.) Cyclohexancarbonsäure oder 428 mg (0.46 mL, 4.2 mmol, 10.0 Äquiv.) Pentansäure und 804 mg (4.2 mmol, 10.0 Äquiv.) EDC, 567 mg (4.2 mmol, 10.0 Äquiv.) HOBt, 941 mg (8.4 mmol, 20.0 Äquiv.) DABCO und 97 mg (0.08 mmol, 0.2 Äquiv.) Palladiumtetratriphenylphosphin umgesetzt.

Die Kans wurden mit Hilfe des Computers wieder auseinander sortiert, in drei Reaktionskolben aufgeteilt und nach AAV04-5 mit 571 mg (4.2 mmol, 10.0 Äquiv.) Natriumthiophenolat und 260 mg (0.35 mL, 4.2 mmol, 10.0 Äquiv.) *n*-Propylamin, bzw. 464 mg (0.47 mL, 4.2 mmol, 10.0 Äquiv.) Benzylamin oder 251 mg (0.37 mL, 4.2 mmol, 10.0 Äquiv.) Isopropylamin und 545 mg (0.67 mL, 4.2 mmol, 10.0 Äquiv.) DIC und 585 mg (4.2 mmol, 10.0 Äquiv.) HOBt, umgesetzt.

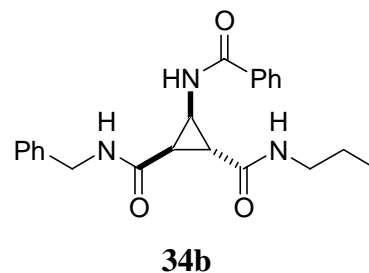
Die Kans wurden mit Hilfe des Computers wieder auseinander sortiert und die Produkte separat nach AAV04-6 abgespalten (Ausbeuten vgl. Tabelle 4, Kap. 1.4). Die Reinheitskontrolle erfolgte mittels HPLC am System Agilent (Inj Vol. 7 μ L, 0 min 55% Acetonitril/H₂O, 15 min 75% Acetonitril/H₂O, 20 min 95% Acetonitril/H₂O, 25 min 95% Acetonitril/H₂O, Detektion bei 220 nm).



(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-bis-*n*-propylamid**

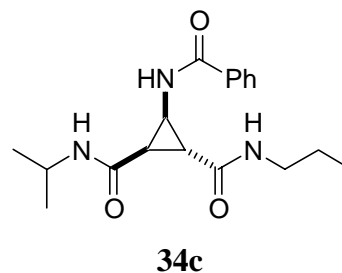
(34a):

¹H-NMR (34a, CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.85-1.02 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.53-1.65 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.18 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 2.47-2.50 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.21-3.30 (m, 4H, 2 x NCH₂), 4.12 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 6.12 (bs, 1H, NH), 6.32 (m, 1H, NH), 7.48-7.56 (m, 3H, Ph-H), 7.76-7.82 (m, 2H, Ph-H), 8.30 (bs, 1H, NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 349 (70) [M+NH₄⁺], 332 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 71 %.



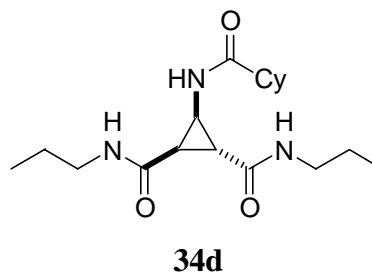
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure 1-benzylamid 2-propylamid (34b):**

¹H-NMR (34b, CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.87-1.02 (m, 3H, CH₃), 1.50-1.58 (m, 2H, CH₂), 2.23 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 2.53-2.58 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.23-3.31 (m, 2H, NCH₂), 4.23 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 4.48-4.56 (m, 2H, PhCH₂), 6.01+6.29 (bs, 1H, NH), 6.32+6.69 (m, 1H, NH), 7.28-7.66 (m, 8H, Ph-H), 7.75-7.82 (m, 2H, Ph-H), 8.23+8.27 (bs, 1H, NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 397 (70) [M+NH₄⁺], 380 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 75 %.



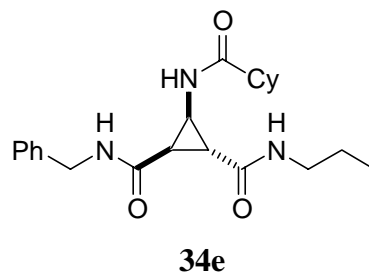
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-isopropylamid-2-propylamid (34c):**

¹H-NMR (34c, CDCl₃/CD₃OD, 250 MHz): δ = 0.82-0.97 (m, 3H, CH₂CH₃), 1.09-1.17 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 1.49-1.63 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.18-2.27 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 2.33-2.38 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.21 (m, 2H, NCH₂), 3.65 (bs, CH(CH₃)₂), 4.01-4.11 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 7.21-7.66 (m, 3H, Ph-H), 7.73-7.80 (m, 2H, Ph-H).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 349.2 (83) [M+NH₄⁺], 332.2 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 73 %.



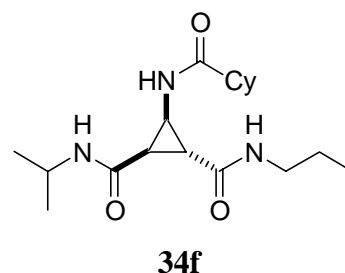
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-(Cyclohexanecarbonylamino)-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-bis-propylamid (34d):**

¹H-NMR (34d, CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.89-1.02 (m, 12H, 2 x CH₂CH₃ + 3 x CH₂), 1.09-1.17 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 1.49-1.58 (m, 4H, 2 x CH₂CH₃), 1.78-1.90 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.08-2.17 (m, 2H, Cyclopropyl-H + cyclohexyl-CH), 2.42 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 3.18-3.33 (m, 4H, 2 x NCH₂), 3.88 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 6.12 (bs, 1H, NH), 6.59 (bs, 1H, NH), 7.46 (bs, 1H, NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 355.3 (63) [M+NH₄⁺], 338.3 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 71 %.



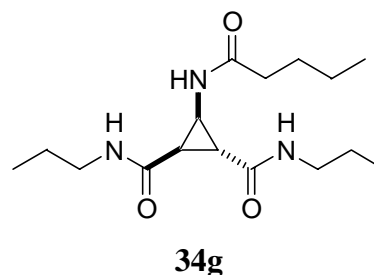
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-(Cyclohexancarbonyl-amino)-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-n-propylamid (34e):**

¹H-NMR (34e, CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.89-1.02 (m, 9H, CH₂CH₃ + 3 x CH₂), 1.51-1.58 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.71-1.86 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.12-2.18 (m, 2H, Cyclopropyl-H + cyclohexyl-CH), 2.45 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 3.11-3.24 (m, 2H, NCH₂), 3.81-3.92 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 4.49 (s, 2H, PhCH₂), 6.11+6.39 (bs, 1H, NH), 6.59+6.97 (m, 1H, NH), 7.26-7.55 (m, 6H, Ph-H + NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 403.3 (63) [M+NH₄⁺], 386.3 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 80 %.



(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-(Cyclohexancarbonyl-amino)-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-isopropylamid-2-n-propylamid (34f):**

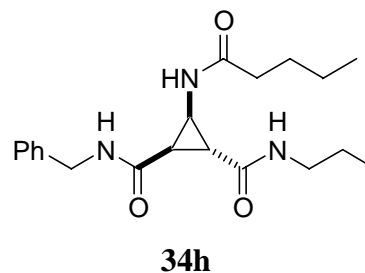
¹H-NMR (34f, CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.72-0.98 (m, 9H, CH₂CH₃ + 3 x CH₂), 1.15-1.32 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 1.52-1.65 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.72-1.89 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.12-2.17 (m, 2H, Cyclopropyl-H + cyclohexyl-CH), 2.40-2.51 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.19-3.31 (m, 2H, NCH₂), 3.75-3.93 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 4.01-4.17 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 5.91+6.23 (bs, 1H, NH), 6.28+6.57 (m, 1H, NH), 7.55 (bs, 1H, NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 355.2 (39) [M+NH₄⁺], 338.2 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 71 %.



(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-bis-*n*-propylamid**

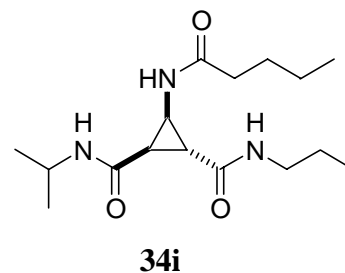
(34g):

¹H-NMR (34g, CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.88-0.97 (m, 9H, 3 x CH₃), 1.19-1.27 (m, 2H, CH₂), 1.51-1.63 (m, 6H, 3 x CH₂), 2.12 (dd, J = 5.2, 5.3 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 2.22-2.28 (m, 2H, CH₂), 2.39 (dd, J = 5.2, 8.2 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 3.18-3.29 (m, 4H, 2 x NCH₂), 3.92 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 6.01 (bs, 1H, NH), 6.45 (bs, 1H, NH), 7.92 (bs, 1H, NH).-MS (DCI(NH₃)) : m/z (%) = 329.2 (91) [M+NH₄⁺], 312.2 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 72 %.



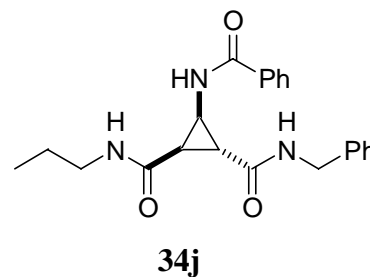
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-*n*-propylamid (34h):**

¹H-NMR (34h, CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.85-0.97 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.27-1.35 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.55-1.68 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.12-2.26 (m, 3H, Cyclopropyl-H + CH₂), 2.41 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 3.13-3.21 (m, 2H, NCH₂), 3.90 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 4.41 (d, J = 12.1 Hz, 1H, PhCH₂), 4.46 (d, J = 11.9 Hz, 1H, PhCH₂), 6.07+6.41 (bs, 1H, NH), 6.60-7.05 (bs, 1H, NH), 7.22-7.43 (m, 7H, NH + Ph-H).-MS (DCI(NH₃)): m/z (%) = 378.2 (98) [M+NH₄⁺], 360.1 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 88 %.



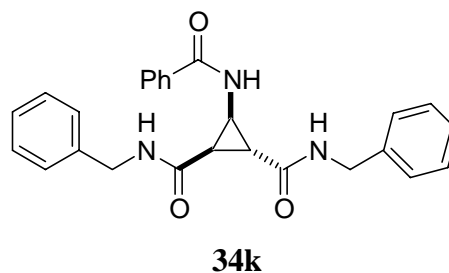
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-isopropylamid-2-*n*-propylamid (34i):**

¹H-NMR (34i, CD₃OD, 400 MHz): δ = 0.89-0.97 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.19-1.27 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.51-1.63 (m, 6H, 3 x CH₂), 2.12-2.20 (m, 2H, CH₂), 2.25-2.35 (m, 2H, 2 x Cyclopropyl-H), 3.18-3.29 (m, 2H, NCH₂), 3.55 (bs, 1H, CH(CH₃)₂), 3.95 (bs, 1H, Cyclopropyl-H).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 329.2 (81) [M+NH₄⁺], 312.2 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 81 %.



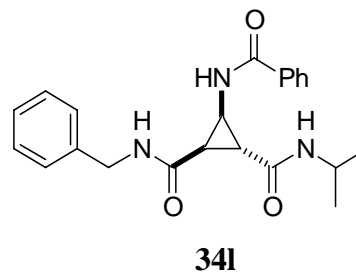
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-*n*-propylamid (34j):**

¹H-NMR (34j, CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.81-0.95 (m, 3H, CH₂CH₃), 1.51-1.60 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.20 (dd, J = 5.1, 5.1 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 2.46-2.54 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.14-3.28 (m, 2H, NCH₂CH₂), 4.17-4.27 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 4.44 (d, J = 3.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.95 + 6.25 (bs, 1H, NH), 6.51 + 6.97 (bs, 1H, NH), 7.27-7.77 (m, 10 H, Ph-H), 8.1 (bs, 1H, NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 397 (70) [M+NH₄⁺], 380 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 88 %.



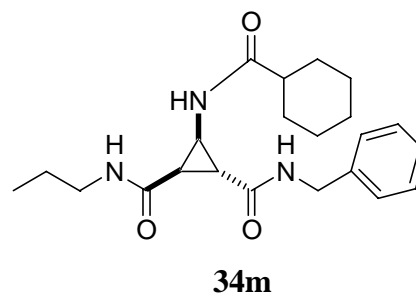
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-bis-benzylamid (34k):**

¹H-NMR (34k, CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.25-2.28 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 2.56-2.61 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 4.25 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 4.31-4.48 (m, 4H, 2 x PhCH₂), 6.20 (bs, 1H, NH), 6.63 (bs, 1H, NH), 7.28-7.82 (m, 15H, Ph-H), 8.15 (bs, 1H, NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 445.2 (51) [M+NH₄⁺], 428.2 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 88 %.



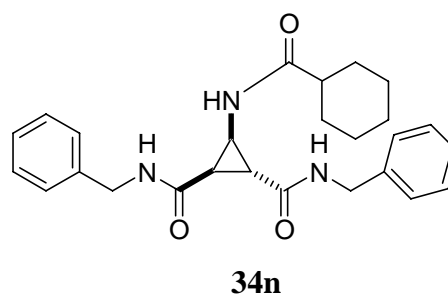
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-isopropylamid (34l):**

¹H-NMR (34l, CD₃OD, 300 MHz): δ = 1.12-1.19 (m, 6H, 2 x CH₃), 2.45-2.51 (m, 2H, 2 x Cyclopropyl-H), 3.65-3.76 (m, 2H, CH(CH₃)₂ + Cyclopropyl-H), 7.21-7.76 (m, 10H, Ph-H).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 387.3 (97) [M+NH₄⁺], 380.2 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 85 %.



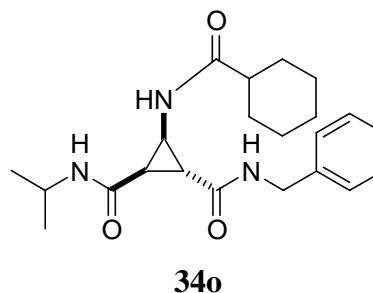
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Cyclohexylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-*n*-propylamid (34m):**

¹H-NMR (34m, CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.85-0.97 (m, 3H, CH₃), 1.19-1.83 (m, 12H, 6 x CH₂), 2.15 (bs, 2H, Cyclopropyl-H + cyclohexyl-H), 2.42 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 3.18-3.29 (m, 2H, NCH₂), 3.92 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 4.39-4.42 (m, 2H, PhCH₂), 6.05+6.32 (bs, 1H, NH), 6.41-6.87 (bs, 1H, NH), 7.28-7.46 (m, 6H, Ph-H + NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 403.3 (73) [M+NH₄⁺], 386.3 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 80 %.



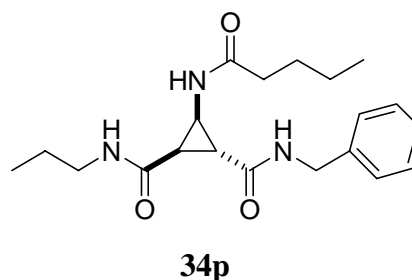
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Cyclohexylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-bis-benzylamid (34n):**

¹H-NMR (34n, CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.18-1.37 (m, 6H, 3 x CH₂), 1.71-1.83 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.09-2.13 (m, 1H, cyclohexyl-H), 2.16 (dd, J = 4.6, 5.0 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 2.47 (dd, J = 5.2, 8.2 Hz, 1H, Cyclopropyl-H), 3.74-3.95 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 4.36-4.50 (m, 4H, 2 x PhCH₂), 6.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H, NH), 6.89 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NH), 7.23-7.73 (m, 11H, Ph-H + NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 451.3 (23) [M+NH₄⁺], 434.3 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 81 %.



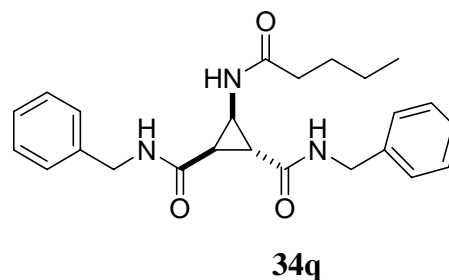
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Cyclohexancarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-iso-propylamid (34o):**

¹H-NMR (34o, CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.15-1.30 (m, 12H, 2 x CH₃ + 3 x CH₂), 1.74-1.93 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.05-2.18 (m, 2H, Cyclopropyl-H + cyclohexyl-H), 2.34-2.41 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.88-4.03 m, 2H, Cyclopropyl-H + CH(CH₃)₂), 4.34-4.49 (m, 2H, PhCH₂), 5.78 + 6.23 (bs, 1H, NH), 6.31+6.79 (bs, 1H, NH), 7.31-7.66 (m, 6H, Ph-H + NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 403.3 (68) [M+NH₄⁺], 386.3 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 80 %.



(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-n-propylamid (34p):**

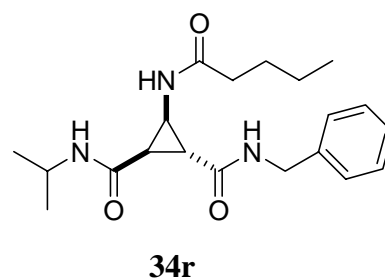
¹H-NMR (34p, CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.84-0.93 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.19-1.35 (m, 6H, 3 x CH₂), 2.02-2.41 (m, 4H, 2 x Cyclopropyl-H + NCOCH₂), 3.21 (bs, 2H, NCH₂), 3.98 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 4.49 (bs, 2H, PhCH₂), 5.78 + 6.03 (bs, 1H, NH), 7.06 (bs, 1H, NH), 7.31-7.46 (m, 6H, Ph-H + NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 377.3 (100) [M+NH₄⁺], 360.3 (73) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 87 %.



(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-bis-benzylamid**

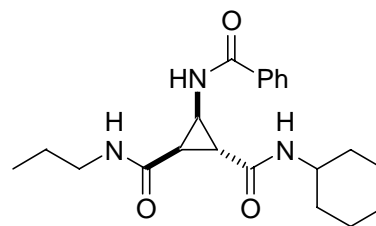
(34q):

¹H-NMR (34q, CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.89-0.97 (m, 3H, CH₃), 1.37-1.63 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.03 (bs, 2H, NCOCH₂), 2.25-2.35 (m, 2H, 2 x Cyclopropyl-H), 4.03 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 4.45 (s, 4H, 2 x PhCH₂), 7.28-7.46 (m, 10H, Ph-H).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 425.3 (100) [M+NH₄⁺], 408.2 (90) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 86 %.



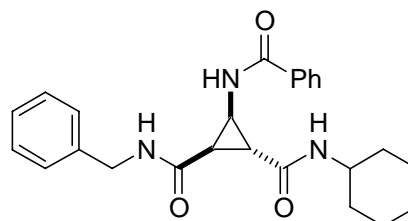
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-isopropylamid (34r):**

¹H-NMR (34r, CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.89-0.97 (m, 3H, CH₃), 1.21-1.29 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.51-1.63 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.12-2.34 (m, 4H, CH₂ + 2 x Cyclopropyl-H), 3.99 (m, 1H, Cyclopropyl-H + CH(CH₃)₂), 4.33-4.41 (m, 2H, PhCH₂), 5.71-6.09 (bs, 1H, NH), 6.18 + 6.82 (bs, 1H, NH), 7.27-7.38 (m, 6H, Ph-H + NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 377.3 (100) [M+NH₄⁺], 360.2 (90) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 83 %.

**34s**

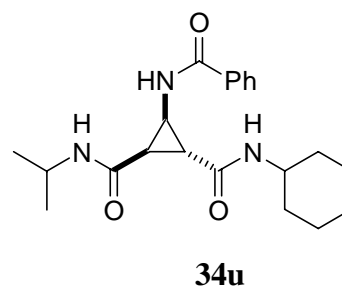
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-*n*-propylamid (34s):**

¹H-NMR (34s, CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.13-1.29 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.51-1.73 (m, 6H, 3 x CH₂), 1.90-1.98 (m, 2H, CH₂), 2.25 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 2.53 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 3.18-3.29 (m, 2H, NCH₂), 3.72 (bs, 1H, C(O)NHCH), 4.05 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 6.31-6.48 (bs, 1H, NH), 6.89 + 7.12 (bs, 1H, NH), 7.35-7.42 (m, 3H, Ph-H), 7.69-7.78 (m, 2H, Ph-H), 8.30 (bs, 1H, NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 389.3 (80) [M+NH₄⁺], 372.2 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 80 %.

**34t**

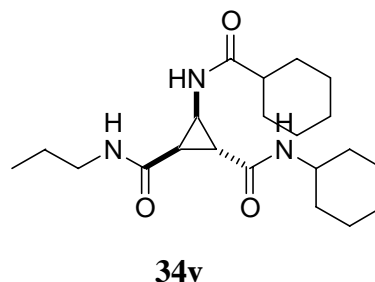
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-benzylamid (34t):**

¹H-NMR (34t, CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.13-1.29 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.51-1.73 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.90-1.98 (m, 2H, CH₂), 2.33 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 2.66 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 3.72 (bs, 1H, C(O)NHCH), 4.11 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 4.45-4.51 (m, 4H, PhCH₂), 6.41 + 6.78 (bs, 1H, NH), 6.82 + 7.22 (bs, 1H, NH), 7.35-7.42 (m, 8H, Ph-H), 7.69-7.78 (m, 2H, Ph-H), 8.31 (bs, 1H, NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 437.3 (50) [M+NH₄⁺], 420.3 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 81 %.



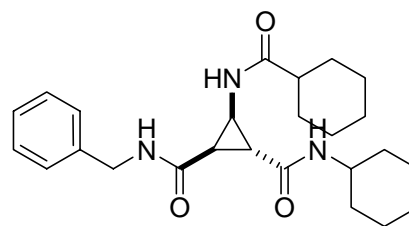
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-isopropylamid (34u):**

¹H-NMR (34u, CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.19-1.40 (m, 10H, 2 x CH₂ + CH(CH₃)₂), 1.61-1.72 (m, 4H, 2 x CH₂), 1.95 (bs, 2H, CH₂), 2.30 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 2.54 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 3.72 (bs, 1H, C(O)NHCH), 4.01-4.13 (m, 1H, Cyclopropyl-H + CH(CH₃)₂), 4.45-4.51 (m, 4H, PhCH₂), 6.35 (t, J = 4.0 Hz, 1H, NH), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H, NH), 7.35-7.42 (m, 3H, Ph-H), 7.69-7.78 (m, 2H, Ph-H), 8.26 (bs, 1H, NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 389.3 (40) [M+NH₄⁺], 372.3 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 85 %.



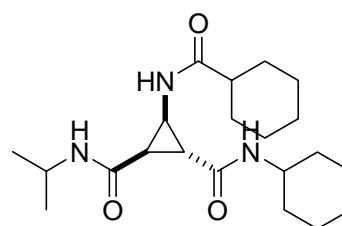
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-cyclohexancarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-*n*-propylamid (34v):**

¹H-NMR (34v, CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.89-0.97 (m, 3H, CH₃), 1.19-1.27 (m, 12H, 6 x CH₂), 1.61-1.83 (m, 8H, 4 x CH₂), 2.12-2.18 (m, 2H, NC(O)CH + Cyclopropyl-H), 2.39-2.42 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.18-3.23 (m, 2H, NCH₂), 3.70-3.87 (m, 1H, NCH(CH₂)₂ + Cyclopropyl-H), 6.55 + 6.65 (bs, 1H, NH), 6.81 + 7.09 (bs, 1H, NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 395.3 (28) [M+NH₄⁺], 378.3 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 85 %.

**34w**

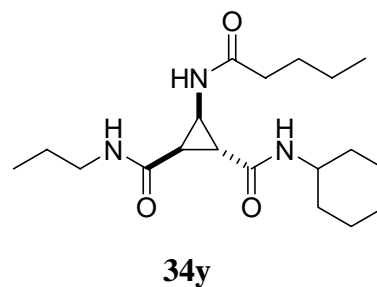
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Cyclohexancarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-benzyylamid (34w):**

¹H-NMR (34w, CDCl₃, 250 MHz): δ = 1.19-1.27 (m, 12H, 6 x CH₂), 1.61-1.83 (m, 8H, 4 x CH₂), 2.12-2.18 (m, 2H, NC(O)CH + Cyclopropyl-H), 2.43-2.49 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.65 (bs, 1H, NCH(CH₂)₂), 3.83 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 4.42 (s, 2H, PhCH₂), 6.25 + 6.75 (bs, 1H, NH), 6.81 + 7.11 (bs, 1H, NH), 7.23-7.59 (m, 6H, Ph-H + NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 443.4 (40) [M+NH₄⁺], 426.4 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 87 %.

**34x**

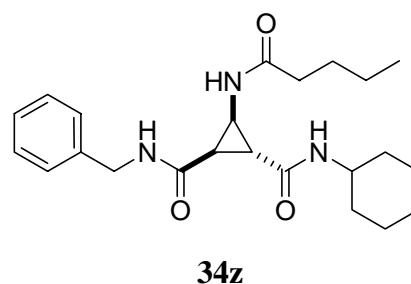
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Cyclohexancarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-isopropylamid (34x):**

¹H-NMR (34x, CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.12-1.29 (m, 12H, 6 x CH₂), 1.61-1.84 (m, 8H, 4 x CH₂), 2.10-2.19 (m, 2H, NC(O)CH + Cyclopropyl-H), 2.34 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 3.67 (bs, 1H, NCH), 3.82 (bs, 1H, NCH(CH₂)₂), 3.97-4.03 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 6.26 (t, J = 7.1 Hz, 1H, NH), 6.89 (q, J = 8.0 Hz, 1H, NH), 7.42 (bs, 1H, NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 395.4 (40) [M+NH₄⁺], 378.3 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 89 %.



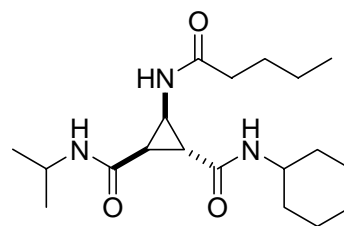
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-*n*-propylamid (34y):**

¹H-NMR (34y, CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.89-0.97 (m, 6H, 2 x CH₃), 1.30-1.87 (m, 16H, 8 x CH₂), 2.19-2.27 (m, 3H, NC(O)CH₂ + Cyclopropyl-H), 2.45 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 3.18-3.22 (m, 2H, NCH₂), 3.75 (bs, 1H, NCH(CH₂)₂), 3.86 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 6.42 (bs, 1H, NH), 6.61 + 7.04 (bs, 1H, NH), 7.51 (bs, 1H, NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 369.3 (40) [M+NH₄⁺], 352.3 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 91 %.



(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-benzylamid (34z):**

¹H-NMR (34z, CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.89-0.97 (m, 3H, CH₃), 1.31-1.83 (m, 14H, 7 x CH₂), 2.12-2.20 (m, 2H, CH₂), 2.23 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 2.42-3.54 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.68 (bs, 1H, NCH(CH₂)₂), 3.83 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 4.29 (s, 2H, PhCH₂), 6.52 (bs, 1H, NH), 6.97-7.12 (bs, 1H, NH), 7.23-7.45 (m, 6H, Ph-H + NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 417.3 (65) [M+NH₄⁺], 400.3 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 88 %.

**34zz**

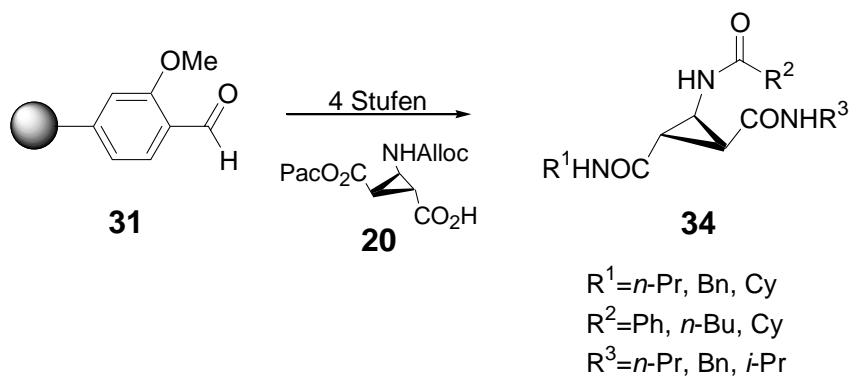
(1*R, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-isopropylamid (34zz):**

¹H-NMR (34zz, CDCl₃, 250 MHz): δ = 0.89-0.97 (m, 3H, CH₃), 1.31-1.83 (m, 20H, 7 x CH₂ + 2 x CH₃), 2.12-2.20 (m, 2H, CH₂), 2.23 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 2.40-2.43 (m, 1H, Cyclopropyl-H), 3.67 (bs, 1H, NCH(CH₂)₂), 3.80 (bs, 1H, Cyclopropyl-H), 6.44 (bs, 1H, NH), 6.97 (bs, 1H, NH), 7.42-7.49 (m, 1H, NH).-**MS** (DCI(NH₃)): m/z (%) = 369.3 (72) [M+NH₄⁺], 352.3 (100) [M+H⁺]. Reinheit (HPLC): 85 %.

D. Zusammenfassung

In der Einleitung wurde bereits auf die Bedeutung von β -Aminocyclopropan-carbonsäuren hingewiesen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten nun einige Erfolge auf diesem Gebiet erzielt werden. Es wurden verschiedene β -Aminocyclopropan-carbonsäurederivate (β -ACCs) diastereoselektiv synthetisiert und als gerüststarre Peptidbausteine in unterschiedlichen Themenstellungen verwendet.

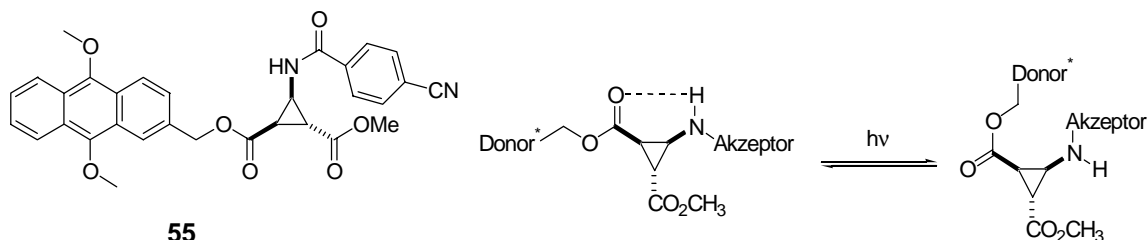
Im Split-und-mix-Verfahren eine Testbibliothek aus β -ACC-Derivaten zu synthetisieren, war das erste Ziel dieser Arbeit. Hierbei konnte, ausgehend von 2-(4-Formyl-3-Phenoxy)-Polystyrolharz (**31**) und dem β -ACC **20** als Scaffold, mittels des IRORI[®]-MikroKan-Systems in vier Stufen eine Bibliothek von 27 Derivaten unter leicht automatisierbaren Bedingungen synthetisiert werden. Die dabei erzielten Reinheiten lagen im Bereich von 65-90 %, die Ausbeuten im Bereich von 10-80 % (Schema 48). Somit konnte unter Verwendung des β -ACC **20** als Scaffold, die Möglichkeit zur Synthese einer Bibliothek mit bis zu 1000 Substanzen demonstriert werden.



Schema 48. Bibliothekssynthese

Die Vermutung, dass eine Übertragung der Synthese von MikroKans auf NanoKans für Bibliotheken mit bis zu 10000 Verbindungen möglich sei, ließ sich im Laufe des Forschungsaufenthaltes bei der Firma Selectide (Aventis) jedoch nicht bestätigen. Das hierbei auftretende Problem ergab sich aus der Labilität der Zwischenstufe bei der *in situ* Alloc-Entschützung und Kupplung, kombiniert mit dem schlechteren Diffusionsverhalten der Reaktionslösungen bei den kleineren NanoKans (s. Kapitel 1).

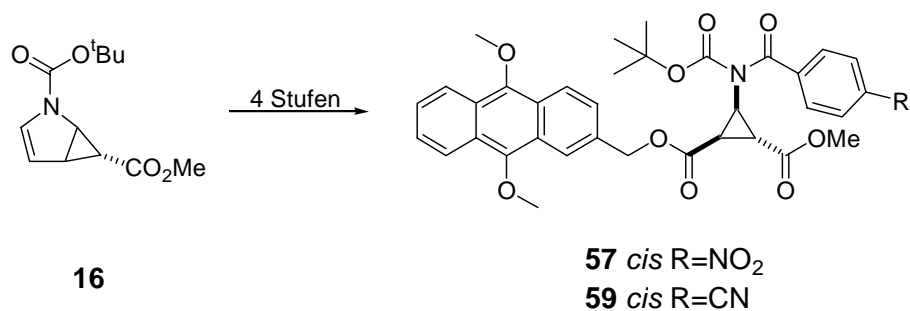
Der zweite Aufgabenbereich beschäftigte sich mit Photoelektronen-Transfer-Untersuchungen an β -ACC-Derivaten, die in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. G.-H. Löhmansröben (Berlin) durchgeführt wurden. Ziel dieses Projektes war es, die von Röckl⁶³ postulierte Konformationsänderung des β -ACCs **55** durch Verstärkung von Wasserstoffbrücken im angeregten Zustand zu belegen (Schema 49).



Schema 49. Konformationsänderungen im angeregten Zustand postuliert am Derivat **55**.

Der nach Anregung nicht erfolgte Elektronentransfer bei dem Derivat **55** war Grundlage für Röckls Annahme gewesen, eine Verstärkung von Wasserstoffbrücken habe eine größere Entfernung der Substituenten zur Folge gehabt..

Daher wurden ausgehend von cyclopropaniertem *N*-Boc-Pyrrol **16** in vier Stufen die doppelt acylierten Derivate **57** und **59** in Gesamtausbeuten von 33 % (**57**) bzw. 31 % (**59**) synthetisiert, welche keine Wasserstoffbrücke ausbilden können (Schema 50).

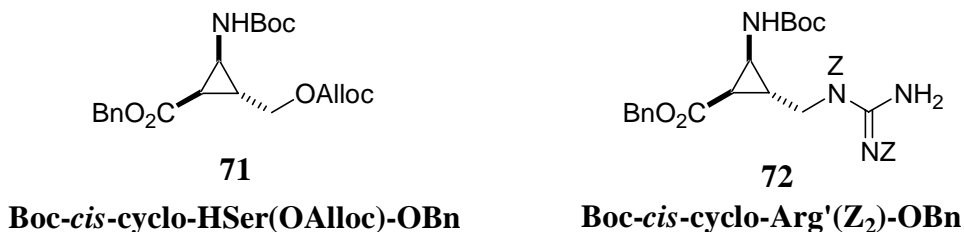


Schema 50. Die doppelt acylierten β -ACC-Derivate **57** und **59**.

Wie mit Hilfe der anschließenden PET-Untersuchungen nachgewiesen wurde, ist an den Derivaten **57** und **59** in der Tat Elektronentransfer möglich, wodurch die Vermutung, Wasserstoffbrücken seien für das Ausbleiben des Elektronentransfers bei Derivat **55** verantwortlich, bestätigt wird.

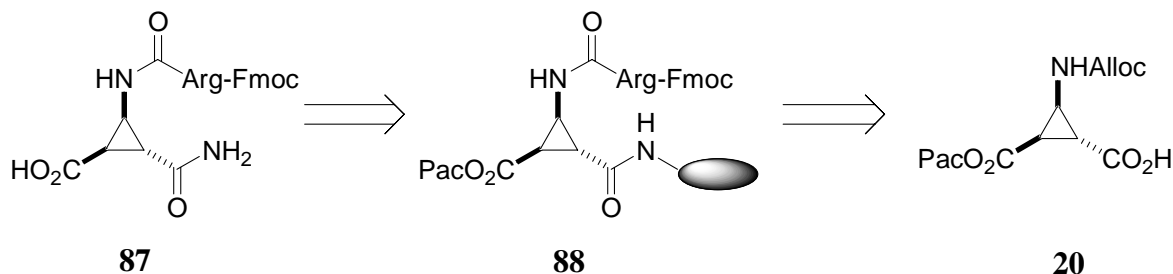
Letztendlich untermauert dieses Ergebnis die These, dass es bei Anregung zu einer Verstärkung von Wasserstoffbrücken und damit zu einer Konformationsänderung kommt (s. Kapitel 2).

Einen dritten Themenbereich bildete die Herstellung von Derivaten, die sich für den Einbau in das Neuropeptid Y (NPY) eignen. Die in diesem Rahmen erfolgte diastereoselektive Synthese des Serinanalogs **71** und des Argininanalogs **72** verlief erfolgreich, bei dem Versuch, diese Derivate zu Dipeptiden für den Einbau in das NPY zu koppeln, wurden jedoch nur Zersetzungs- und Ringöffnungsprodukte erhalten (Schema 51).



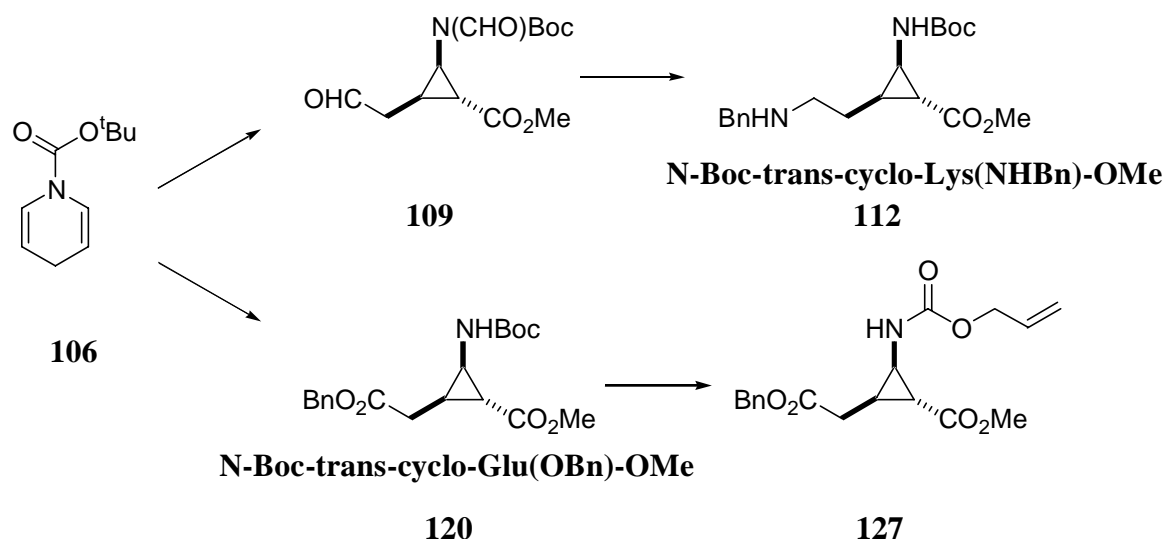
Schema 51. Synthetisierte Serin- und Asparaginanaloge **71** und **72**.

Dagegen gelang es, **87** mittels Festphasensynthese als Dipeptid des schwerlöslichen Glutaminanalogs ausgehend von dem β -ACC **20** darzustellen (Schema 52). Der Einbau des Dipeptids und die Untersuchungen der erhaltenen NPY-Analoga erfolgen derzeit am Arbeitskreis von Prof. Dr. A. Beck-Sickinger (Leipzig). Bis zum Ende der vorliegenden Arbeit waren noch keine Ergebnisse verfügbar.



Schema 52. Retrosynthese von Fmoc-Arg(Pmc)-*cis*-cyclo-Asp-OH (**87**)

In einem vierten Teil der Arbeit schließlich konnte durch Cyclopropanierung von *N*-Boc-1,4-Dihydropyridin (**106**) und ozonolytische Ringöffnung ein Zugang zu neuen β -ACC-Derivaten aufgezeigt werden. Durch reduktive Aminierung des so erhaltenen Aldehyds **109** wurde das Lysinanalogon **112** erhalten. Die Modifikation von **109** zum Glutaminsäureanalogon **120** durch Oxidation und Veresterung gelang in 88 % Gesamtausbeute. **120** konnte sowohl am C- als auch am N-Terminus unter Standardbedingungen mit α -Aminosäuren gekuppelt werden. Die Ausbeuten bei der Kupplung am N-Terminus konnten hierbei durch Verwendung der *N*-Alloc-Kupplung am Derivat **127** noch gesteigert werden, blieben aber insgesamt mit 54 % noch mäßig, so dass weitere Studien in diese Richtung zur Optimierung erfolgen sollten (Schema 53).



Schema 53. Ausgehend von **106** synthetisierte β -ACC-Derivate.

Eine weiterführende Derivatisierung von **120** zu dessen Diamid **137** eröffnete die Möglichkeit, ein β -ACC-Derivat zu erhalten, an dem die Ausbildung von intramolekularen Wasserstoffbrücken zur Abschätzung eventueller turn-Induktion untersucht werden konnte. Mittels IR-Spektroskopie konnte der Anteil der Wasserstoffbrücken in dem β -ACC-Derivat **137** abgeschätzt werden. Durch Molecular Modelling-Berechnungen wurden Anhaltspunkte für die Lokalisierung der Wasserstoffbrücken erhalten. Es wurden jedoch nur Berechnungen im Vakuum durchgeführt, weshalb der Wasserstoffbrücken-Beitrag etwas zu hoch abgeschätzt ist. Es konnte gezeigt werden, dass die β -ACC-Einheit **137** durch Ausbildung eines sieben-gliedrigen Rings (C_7) turn-Strukturen induzieren bzw. stabilisieren kann (Abbildung 26).

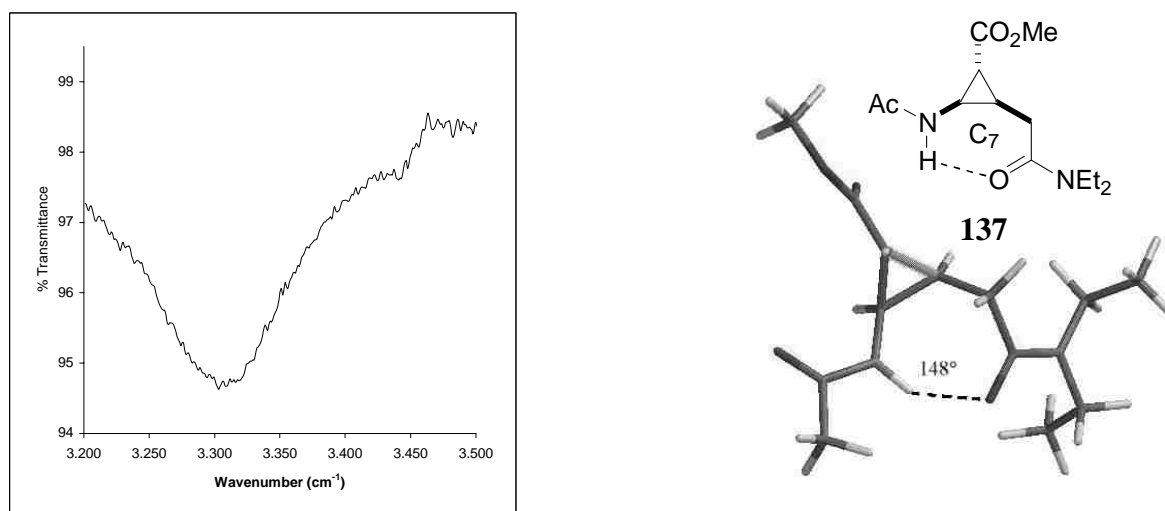


Abbildung 26. links: IR-Amid-Region von **137**, rechts: das für **137** berechnete globale Minimum C_7 .

E. Literatur und Anmerkungen

- [1] a) Hanke, W. in *Neurowissenschaft* (Hrsg. Dudel, J.; Menzel, R.; Schmidt, R. F.), Springer-Verlag, Berlin **1996**, 261-278; b) Schaible, H.-G.; Schmidt, R. F. in *ibid.*, 449-462.
- [2] a) Foran, S. E.; Carr, D. B.; Lipkowski, A. W.; Maszczyńska, I.; Marchand, J. E.; Misicka, A.; Beinborn, M.; Kopin, A. S.; Kream, R. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97*, 7621-7626; b) Weber, J. S. *Med. Intell. Unit* **2000**, *24* (*Peptide-Based Cancer Vaccines*), 73-89; c) Sato, T.; Ishikawa, D.; Tanaka, M.; Ogino, K.; Taki, T. *PCT Int. Appl.* **2000**, 95 pp; d) Gaur, A.; Ling, N.; Conlon, P. J. *U.S.* **2001**, 27 pp.
- [3] Hubbard, B. K.; Walsh, C. T. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 752-789; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 730-765.
- [4] a) Dutta, A.S. “*Small Peptides-Chemistry, Biology and Clinical Studies*“, Vol. 19, Chapter 12, Elsevier, **1993**; b) Agarwal, V.; Mishra, B.; Bommer, R. *Indian J. Exp. Biol.* **1999**, *37*, 6-16.
- [5] Gante, J. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1780-1802; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699-1720.
- [6] Übersichten: a) Freidinger, R. M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5553-5566; b) Ahn, J.-M.; Boyle, N. A.; MacDonald, M. T.; Janda, K. D. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2002**, *2*(5), 463-473; c) Nakanishi, H.; Kahn, M. *Bioorganic Chemistry: Peptides and Proteins* **1998**, 395-419, 509-515; Nakanishi, H.; Kahn, M.; Ibsen, H. *Practice of Medicinal Chemistry (2nd Edition)* **2003**, 477-500; d) Liskamp, R. M. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, *113*, 1-45; e) Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303-1320; f) Wiley, R. A.; Rich, D. H. *Med. Res. Rev.* **1993**, *13*, 327-365; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244-1267; g) Olson, G. L.; Bolin, D. R.; Bonner, M. P.; Bös, M.; Cook, C. M.; Fry, D. C.; Hatada, M.; Hill, D. E.; Kahn, M.; Madson, V. S.; Rusiecki, V. K.; Sarabu, R.; Sepinwall, J.; Vincent, G. P.; Voss, M. E. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3039-3092.
- [7] Goodman, M.; Ro, S. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Vol. 1* (Hrsg. Wolff, M. E.), John Wiley & Sons, New York **1995**, 803-861.
- [8] zur Übersicht siehe: a) Hecht, S. M. “*Bioorganic Chemistry-peptides and proteins*“ Chapter 12, Oxford Univ. press., New York, **1998**; b) Weinstein, B.(Ed.) “*Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins*“, Vol. 7, Chapter 5, Dekker, New York u.a. **1983**.

- [9] Fisk, J. D.; Powell, R. D.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5443-5447.
- [10] a) Hirschmann, R.; Sprengler, P. A.; Kawasaki, T.; Leahy, J. W.; Shakespeare, W. C.; Smith III., A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9699; b) Hirschmann, R.; Sprengler, P. A.; Kawasaki, T.; Leahy, J. W.; Shakespeare, W. C.; Smith III., A. B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3665-3676.
- [11] Übersichten: a) Souers, A. J.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*(35), 7431-7448; b) Kocis, P.; Campbell, J. B.; Sparks, R. B.; Wildonger, R. *High-Throughput Synthesis* **2001**, 65-83; c) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789-12854; d) Gillespie, P.; Cicariello, J.; Olson, G. L. *Biopolymers* **1997**, *43*, 191-217; e) Bailey, P. D. *Peptide Chemistry*, Wiley, New York, **1990**, 182.
- [12] a) Sato, A.; Nagai, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1986**, 1231-1236; b) Nagai, U.; Sato, K.; Nakamura, R.; Kato, R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3577-3585.
- [13] Callhan, J. F.; Bean, J. W.; Burgess, J. L.; Eggleston, D. S.; Hwang, S. M.; Kopple, K. D.; Koster, P. F.; Nichols, A.; Peishoff, C. E.; Samanen, J. M.; Vasko, J. A.; Wong, A.; Huffman, W. F. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2479-2497.
- [14] Kleinkauf, von Döhren *Peptide Antibiotics*, De Gruyter, Berlin **1982**.
- [15] Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 1080-1106.
- [16] a) Benedetti, E. *Biopolymers (Peptide Science)* **1996**, *40*, 3-44; b) Karle, I. L.; Balaram, P. *Biochemistry* **1990**, *29*, 6747-6756.
- [17] Übersichten: a) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Moye-Sherman, D. *Synlett* **1994**, 575-583; b) Stammer, C. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231-2254; c) Kodama, H.; Shimohigashi, Y. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **1994**, *52*, 180-191; d) Kodama, H.; Shimohigashi, Y. *Chem. Abstr.* **1994**, *120*, 299214r; e) Alami, A.; Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 5-24; f) Doyle, M. P.; Protopopova, M. N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7919-7946.
- [18] a) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Lajoie, G. A.; Rawlings, B. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1496-1498; b) Burroughs, L. F. *Nature* **1957**, *179*, 360-361; c) Adams, D. O.; Yang, S. F. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1979**, *76*, 170-174.
- [19] Ichihara, A.; Shiraishi, K.; Sato, H.; Sakamura, S.; Nishiyama, K.; Sakai, R.; Furusaki, A.; Matsumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 636-637.
- [20] a) Wakamiya, T.; Nakamoto, H.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4411-4412; b) Wakamiya, T.; Oda, Y.; Fujita, H.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2143-2144; c) Aitken, D. J.; Guillaume, D.; Husson, H.-P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6375-6380.

- [21] Folgende stereochemische Konventionen wurden für diese Arbeit getroffen: Verwendung der Keilstriche steht für enantiomerenreine Verbindungen, Blockstriche stehen für racemische Verbindungen.
- [22] a) Lim, D.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9632-9640 und darin zitierte Literatur; b) Moye-Sherman, D.; Jin, S.; Shiming, L.; Welch, M. B.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2730-2739 und darin zitierte Literatur; c) Dorizon Su, P.; Ludvig, G.; Nikitina, L.; Paugam, R.; Salün, J. J. O. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4712-4724; d) de Meijere, A.; Ernst, K.; Zuck, B.; Brandl, M.; Kozhushkov, S. I.; Tamm, M.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Labahn, T. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3105-3115.
- [23] Seebach, D.; Matthews, J. L. *Chem. Commun.* **1997**, 2015-2021.
- [24] Griffith, O. W. *Annu. Rev. Biochem.* **1986**, *55*, 855-878.
- [25] a) Ashish, Banumathi, S.; Velmurugan, D. A.; Kishore, R. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13791-13804; b) Thakur, A. K.; Venugopalan, P.; Kishore, R. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *273*, 492-498; c) Pavone, V.; Di Blasio, B.; Lombardi, A.; Isernia, C.; Pedone, C.; Benedetti, E.; Valle, G.; Crisma, M.; Toniolo, C.; Kishore, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 1233-1237; d) Thakur, A. K.; Kishore, R. *Biopolymers*, **2000**, *53*, 447-454.
- [26] Seebach, D.; Abele, S.; Sifferlen, T.; Hänggi, M.; Gruner, S.; Seiler, P. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2218-2243.
- [27] Schwartz, R. E.; Hirsch, C. F.; Sesin, D. F.; Flor, J. E.; Chartrain, M.; Fromtling, R. E.; Harris, G. H.; Salvatore, M. J.; Liesch, J. M.; Yudin, K. *J. Ind. Microbiol.* **1990**, *5*, 113-123.
- [28] Varie, D. L.; Shih, C.; Hay, D. A.; Andis, S. L.; Corbett, T. H.; Gossett, L. S.; Janisse, S. K.; Martinelli, M. J.; Moher, E. D.; Schultz, R. M.; Toth, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 369-374.
- [29] a) Frankepohl, J.; Arvidsson, P. I.; Schreiber, J. V.; Seebach, D. *ChemBiochem* **2001**, *2*, 445. b) Abele, S.; Seiler, P.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1559-1571.
- [30] Übersicht: Gnad, F.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1603-1623.
- [31] Reissig, H.-U. *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144*, 73-81.
- [32] a) Shroff, C. C.; Stewart, W. S.; Uhm, S. J.; Wheeler, J. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3356-3361; b) Cannon, J. G.; Garst, J. E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 182-184; c) Park, Y. S.; Beak, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12333-12350; d) Paulini, K.; Reißig, H.-U. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 455-461; e) Paulini, K.; Reißig, H.-U. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**,

- 549–554; f) Voigt, J.; Noltemeyer, M.; Reiser, O. *Synlett* **1997**, 202–204; g) Bubert, C.; Voigt, J.; Biasetton, S.; Reiser, O. *Synlett* **1994**, 675–677; h) Vilsmaier, E. in *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*; Rappoport, Z. (Ed.), Wiley-VCH, New York **1987**, 1341; i) Bubert, C.; Cabrele, C.; Reiser, O. *Synlett* **1997**, 827–829. j) Beumer, R.; Bubert, C.; Cabrele, C.; Vielhauer, O.; Pietzsch, M.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8960–8969; k) Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Jones, I. G.; Malik, K. M. A.; North, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17417–17424; l) Martín-Vilá, M.; Muray, E.; Aguado, G. P.; Alvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Minguillón, C.; Giralt, E.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3569–3584; m) Rao, S. N.; Profeta, S. Jr.; Balaji, V. N. *Protein Pept. Lett.* **1998**, *5*, 41–48; n) Csuk, R.; von Scholz, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6383–6396.
- [33] Bubert, C. *Dissertation*, Göttingen **1997**.
- [34] a) De Pol, S.; Zorn, C.; Klein, C. D.; Zerbe, O.; Reiser, O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 511–514; b) Zorn, C. *Dissertation*, Regensburg **2001**.
- [35] a) Beumer, R.; Reiser, O. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6497–6503. b) Beumer, R. *Dissertation*, Regensburg **2000**.
- [36] Koglin, N.; Zorn, C.; Beumer, R.; Carbele, C.; Bubert, C.; Sewald, N.; Reiser, O.; Beck-Sickinger, A. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 202–205.
- [37] Zorn, C.; Gnad, F.; Salmen, S.; Herpin, T.; Reiser, O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7049–7053.
- [38] Gnad, F. *Diplomarbeit*, Regensburg **2000**.
- [39] näheres siehe Einleitung zu Kapitel 1.
- [40] a) Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154; b) Merrifield, R. B. *Science* **1986**, *232*, 341–347.
- [41] a) Atherton, E.; Sheppard, R. C. *Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*; IRL, Oxford (UK), **1989**.
- [42] Beaucage, S. L.; Lyer, R. P. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 2223–2311.
- [43] Boons, G.-J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1095–1121.
- [44] Übersichten: a) Brown, R. C. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 3293–3320; b) Brown, R. *Contemp. Org. Synth.* **1997**, *4*, 216–237; c) Lam, K.S.; Lebl, M.; Krchnák, V. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 411–448.
- [45] <http://www.irori.com>
- [46] Spencer, R. W. *Biotechnol. Bioeng. (Comb. Chem.)* **1998**, *61*, 61–67.

- [47] a) Balkenhohl, F.; von dem Bussche-Hünnefeld, C.; Lansky, A.; Zechel, C. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436-2487; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288-2337; b) Früchtel, J. S.; Jung, G. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19-46; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17-42; c) Thompson, L. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555-600; d) Krstulovi'c, A. M. *High-throughput screening in combinatorial chemistry for drug discovery*, Elsevier, Amsterdam **1999**; e) Nicolaou, K. C. *Handbook of combinatorial chemistry*, Wiley VCH, Weinheim **2002**.
- [48] Gnad, F. *Diplomarbeit*, Regensburg **2000**.
- [49] Wijkman, J. C. H. M.; Culshaw, A. J.; Baxter, A. D. *Molecular Diversity* **1998**, *3*(2), 117-120.
- [50] a) Opatz, T.; Kallus, C.; Wunberg, T.; Schmidt, W.; Henke, S.; Kunz, H. *Carbohydrate research* **2002**, *337*, 2089-2110; b) el Fresno, M.; Alsina, J.; Royo, M.; Barany, G.; Albericio, F. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*(17), 2639-2642.
- [51] a) Bubert, C., *Dissertation*, Göttingen, **1997**; b) Voigt, J., Noltemeyer, M., Reiser, O. *Synlett* **1997**, 202-204; c) Bubert, C., Cabrele, C., Reiser, O. *Synlett* **1997**, 827-829.
- [52] Grehn, L.; Ragnarsson, U. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 519-520.
- [53] Searle, N. E. *Org. Synth. Coll.* **1963**, *4*, 424-426.
- [54] a) Dalcanale, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567-569; b) Raach, A.; Reiser, O. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 605-608.
- [55] *Novabiochem Catalog, including Synthesis Notes and the polymer Supported Reagents Handbook*, **2002/3**, method 3-9.
- [56] Als Beispiele siehe: a) Epple, R.; Kudirka, R.; Greenberg, W. A. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 292-310; b) Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Mitchell, M. J.; Roecker, A. J.; Barluenga, S.; Cao, G.-Q.; Affleck, R. L.; Lillig, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9954-9967.
- [57] Namikoshi, M.; Kundu, B.; Rinehart, K. L. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5464-5466.
- [58] a) Balzani, V. *Electron transfer in Chemistry*, Volume 1-5, Wiley-VCH, Weinheim **2001**. b) Kavarnos, G. J. *Fundamentals of Photoinduced Electron transfer*, VCH, New York **1993**; c) Jortner, J., Bixon, M. *Electron Transfer-From Isolated Molecules to Biomolecules, Part 1*. in: *Adv. Chem. Phys.*, John Wiley & Sons, New York **1999**, 106; d) Jortner, J., Bixon, M. *Electron Transfer-From Isolated Molecules to Biomolecules, Part 2*, John Wiley & Sons, New York **1999**.
- [59] Waser, R. *Nanoelectronics and Information Technology*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.

- [60] a) Marcus, R.A. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1161-1172, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 1111-1121; b) Marcus, R. A. *Pure and Applied Chemistry* **1997**, *69*, 13-29.
- [61] a) Galoppini, E.; Fox, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2299-2300; b) Anglos, D.; Binda, V.; Kuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 213-215; c) Mecklenburg, S. L.; Peek, B. M.; Schoonover, J. R.; McCafferty, D. G.; Wall, C. G.; Erickson, B. W.; Meyer, T. J. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 163-170; d) Faraggi, M.; DeFelippis, M. R.; Klapper, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5141-5145; e) Sisido, M.; Tanaka, R.; Inai, Y.; Imanishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6790-6796.
- [62] Wurlpel, G. W. H.; Brouwer, A. M.; van Stokkum, I. H. M.; Farran, A.; Leigh D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11327-11328.
- [63] Röckl, K. *Dissertation*, Regensburg **2002**.
- [64] Arimura, T.; Die, S.; Suga, Y.; Nishioka, T.; Murata, S.; Tachiya, M.; Nagamura, T.; Inoue, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10744-10745.
- [65] Salmen, S. *Diplomarbeit*, Regensburg **1999**.
- [66] a) Inui, A. *Trends Pharmacol. Sci.* **1999**, *20*, 43-46; b) Grundemar, L.; Bloom, S. R. *Neuropeptide and Drug Development*, Academic Press **1997**.
- [67] Cabrele, C. *Dissertation*, Zürich **1999**.
- [68] Cabrele, C.; Beck-Sickinger, A. G. *J. Pept. Sci.* **2000**, *6*, 97-122.
- [69] Cabrele, C.; Langer, M.; Bader, R.; Wieland, H. A.; Doods, H. N.; Zerbe, O.; Beck-Sickinger, A. G. *Nature Neurosci.*, **2000**, *275*, 36043-36048.
- [70] a) Gerald, C., et al. *Nature* **1996**, *382*, 168-171. b) Fuhlendorff, J.; Gether, U.; Aakerlund, L.; Langeland-Johansen, N.; Thogersen, H.; Melberg, S. G.; Bang Olsen, U.; Thastrup, O. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 182-186.
- [71] De Pol, S. *Dissertation*, Regensburg
- [72] Raach, A. unveröffentlichte Ergebnisse sowie eigene Versuche.
- [73] a) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3059-3062; b) Ostermeier, M.; Brunner, B.; Korff, C.; Helmchen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *17*, 2435-3459.
- [74] Nilov, D. unveröffentlichte Ergebnisse sowie eigene Versuche
- [75] Bereits die Entschützung der Aminfunktion scheiterte an der geringen Löslichkeit der Asparagin-Analoga. So wurden HCl-gesättigtes Ethylacetat, HCl-gesättigtes DMSO sowie HCl-gesättigtes THF erfolglos für die Entschützung getestet.
- [76] Raach, A. *Dissertation*, Regensburg **2002**.

- [77] a) Birch, A. J.; Lehman, P. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 2754-2758; b) Birch, A. J.; Lehman, P. C. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2395-2396; c) Knowles, C. M.; Watt, G. J. *Am. Chem. Soc.*, **1943**, 65, 410-412.
- [78] Fowler, F. W. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1321-1323.
- [79] Evans, D. A.; Peterson, G. S.; Johnson, J. S.; Barnes, D. M.; Campos, K. R.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4541-4544.
- [80] a) Poleschak, M. *Dissertation*, Regensburg **2002**; b) F. Gnad, M. Poleschak, O. Reiser *Tetrahedron Lett.* **2004**, in print.
- [81] Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936-3938.
- [82] Foos, J.; Steel, F.; Rizvi, S. Q. A.; Fraenkel, G. J. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2544-2529.
- [83] Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Yamane, S.-I.; Kanazawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6697-6703.
- [84] a) Fowler, F. W.; *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1321-1323. b) Sundberg, Bloom *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4836-4842.
- [85] a) Cyclopropanierung von substituierten 1,4-Dihydropyridinen mit Ethyldiazoacetat: Wenkert, E.; Broquet, C. *Synthetic Communications* **1979**, 9, 689-695. b) Simmons-Smith cyclopropanierung von unsubstituierten 1,4-Dihydropyridinen: Bubert, C.; Voigt, J.; Biasetton, S.; Reiser, O. *Synlett* **1994**, 8, 675-677.
- [86] Strauch, T. unveröffentlichte Ergebnisse
- [87] a) Ozawa, F.; Son, T.-I.; Ebina, S.; Oskada, K.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1992**, 11, 171-176; b) Oshima, M.; Shimizu, I.; Yamamoto, A.; Ozawa, F. *Organometallics* **1991**, 10, 1221-1223.
- [88] Mc Donald, I. K.; Thornton J. M. *J. Mol. Biol.* **1994**, 238, 777-793.
- [89] (a) Smith, J. A.; Pease, L. G. *CRC Critical Reviews in Biochemistry* **1980**, 315-399; (b) Rose, G. D.; Gierasch, L. M.; Smith, J. A. *Advan. Protein Chem.* **1985**, 37, 1-105; (c) Perczel, A.; Hollósi, M. in "Circular Dichroism and the conformational Analysis of Biomolecules", Fasman, G. D. (Ed.), Plenum Press, New York **1996**.
- [90] Rao, S. N.; Profeta, S. Jr.; Balaji, V. N. *Protein Pept. Lett.* **1998**, 5, 41-48.
- [91] Dado, G. P.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1054-1062.
- [92] Nelder, J. A.; Mead, R. *Computer J.* **1965**, 7, 308-313.

F. Spektrenanhang

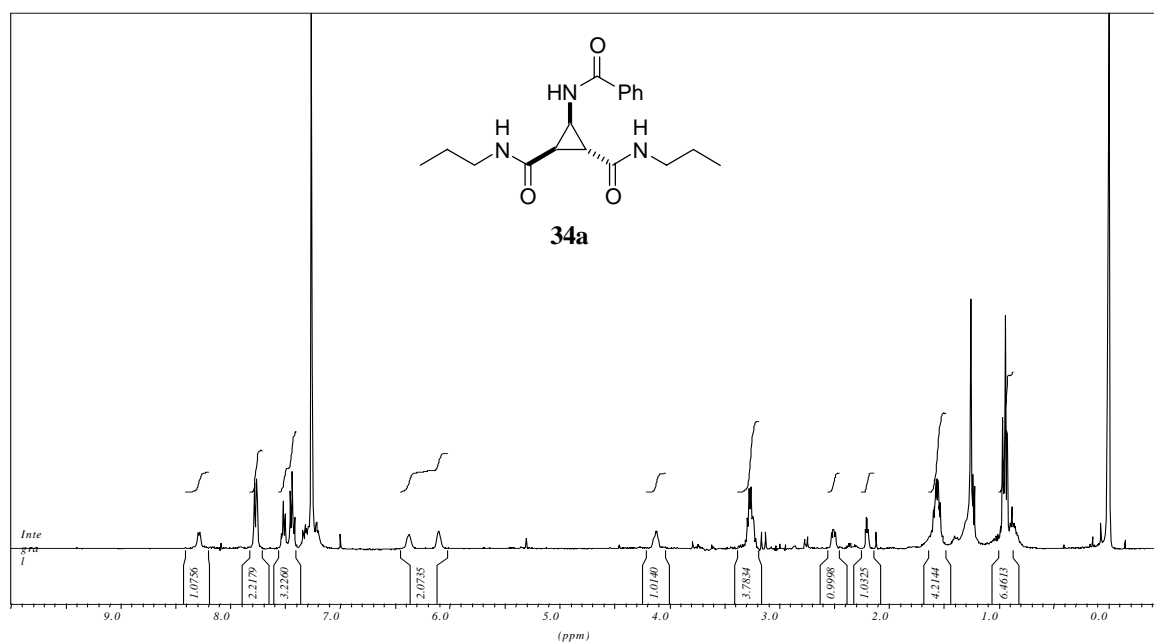
^1H -Spektren

(obere Abbildung)

^{13}C -Spektren (DEPT 135 integriert) bzw.

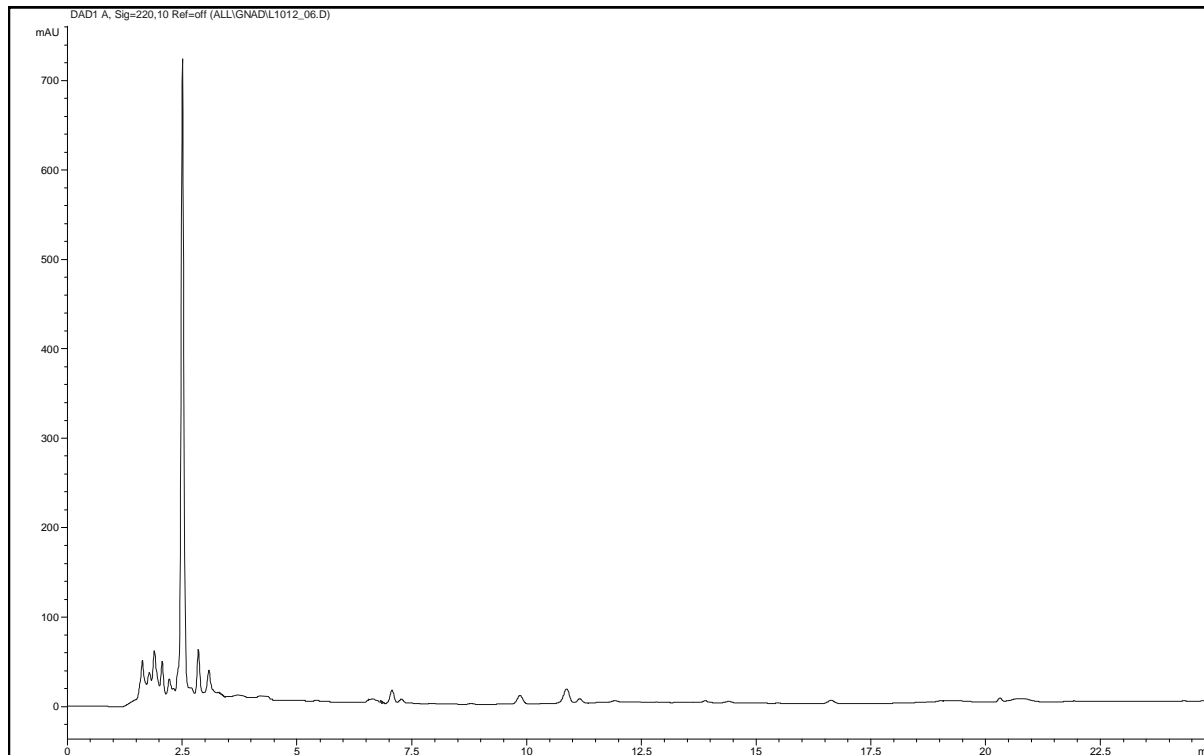
HPLC-Chromatogramme

(untere Abbildung)



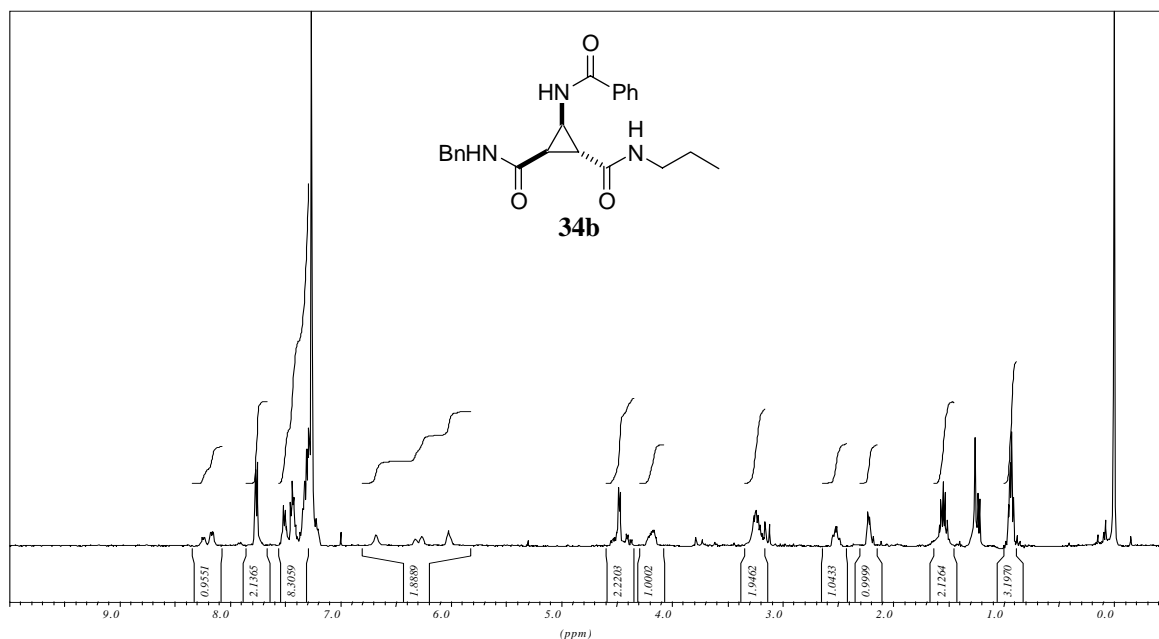
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-bis-*n*-propylamid (**34a**)

CDCl₃, 250 MHz

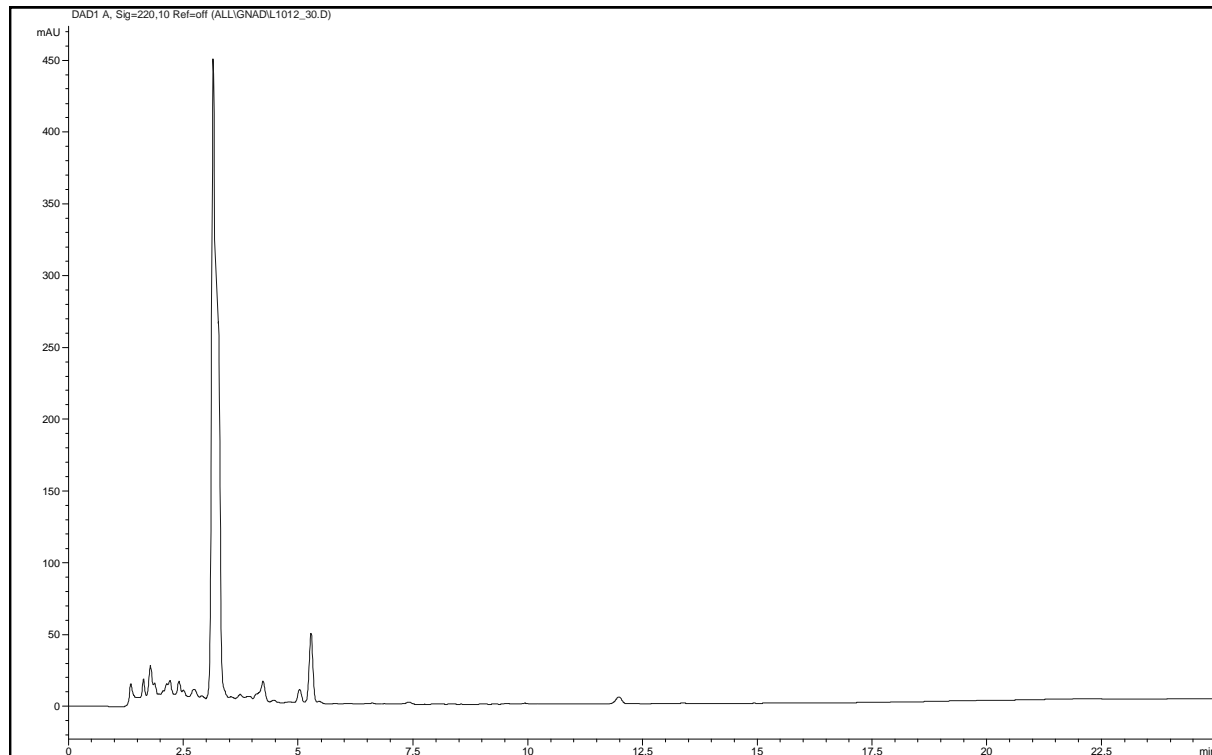


(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-bis-*n*-propylamid (**34a**),

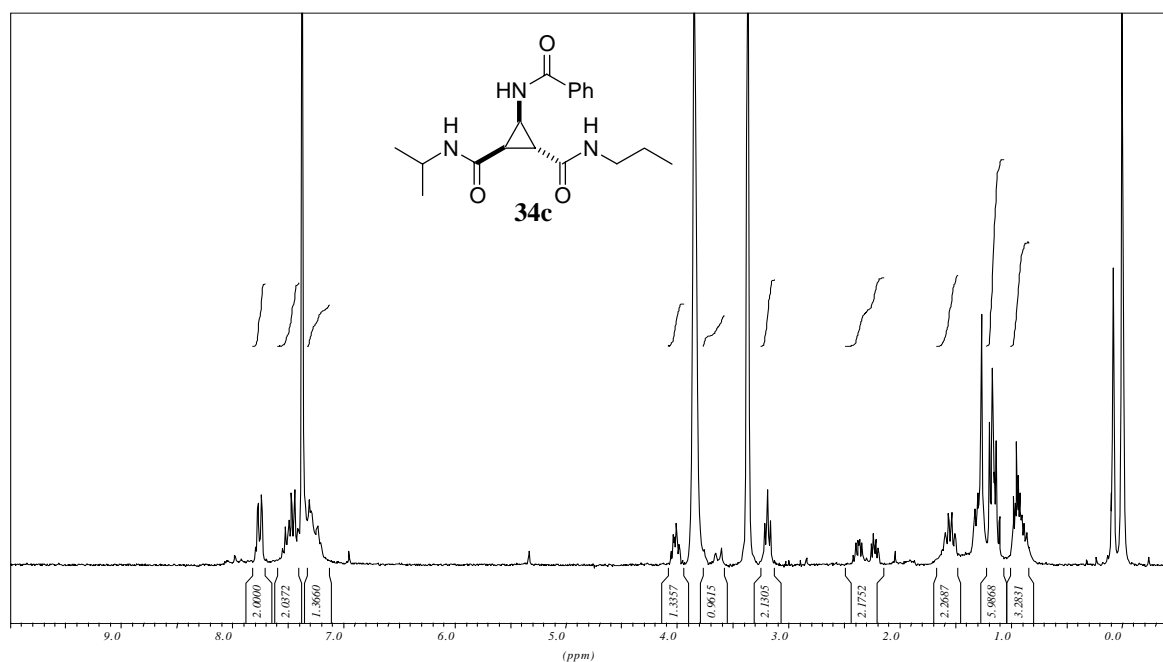
HPLC, 220 nm



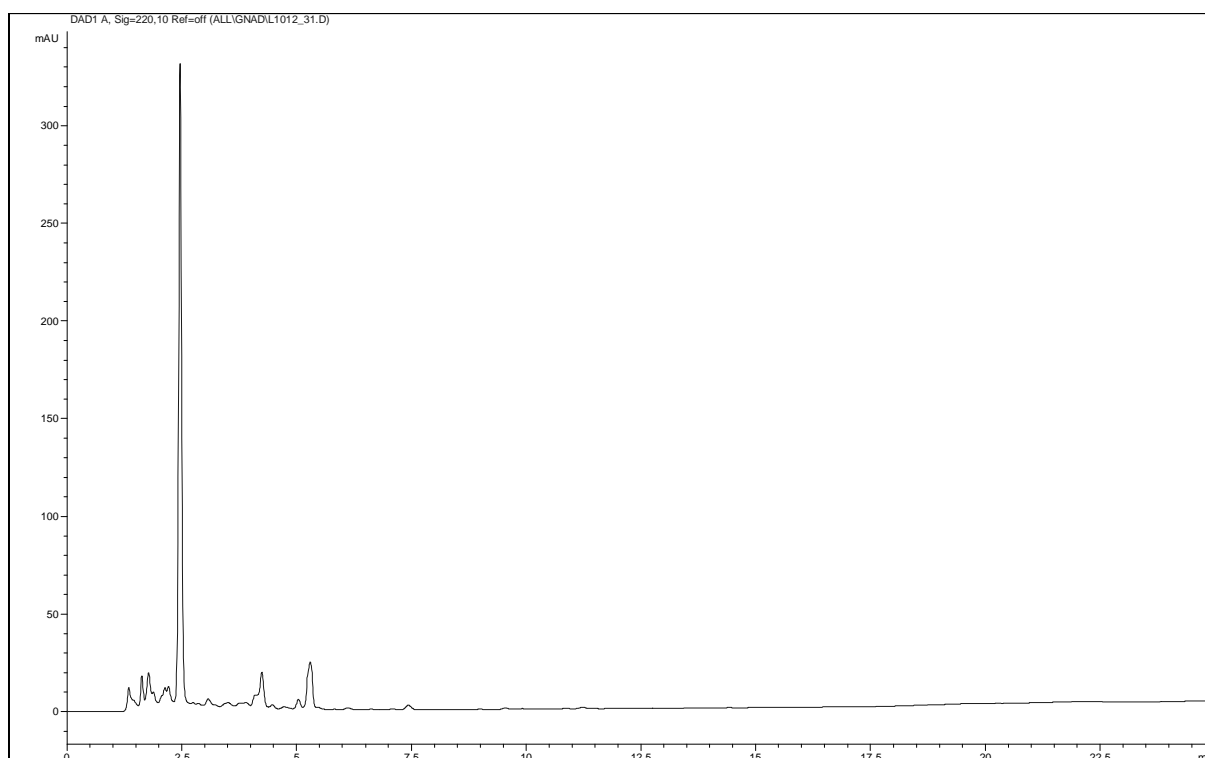
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure 1-benzylamid 2-propylamid (**34b**), CDCl₃, 250 MHz



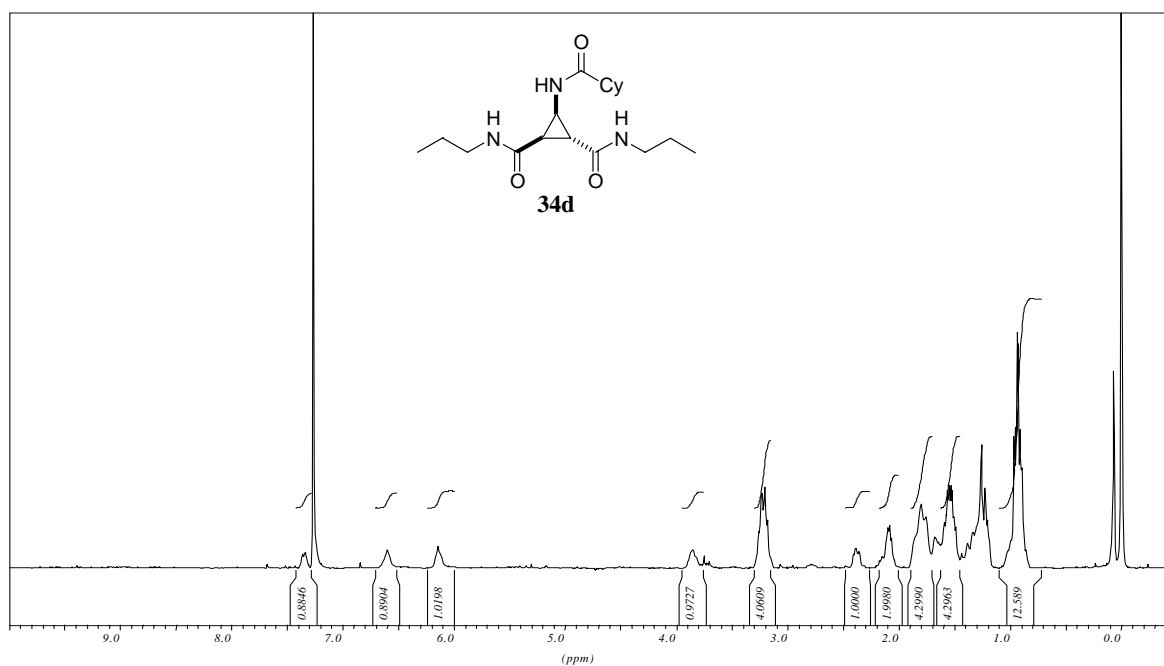
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure 1-benzylamid 2-propylamid (**34b**), HPLC, 220 nm



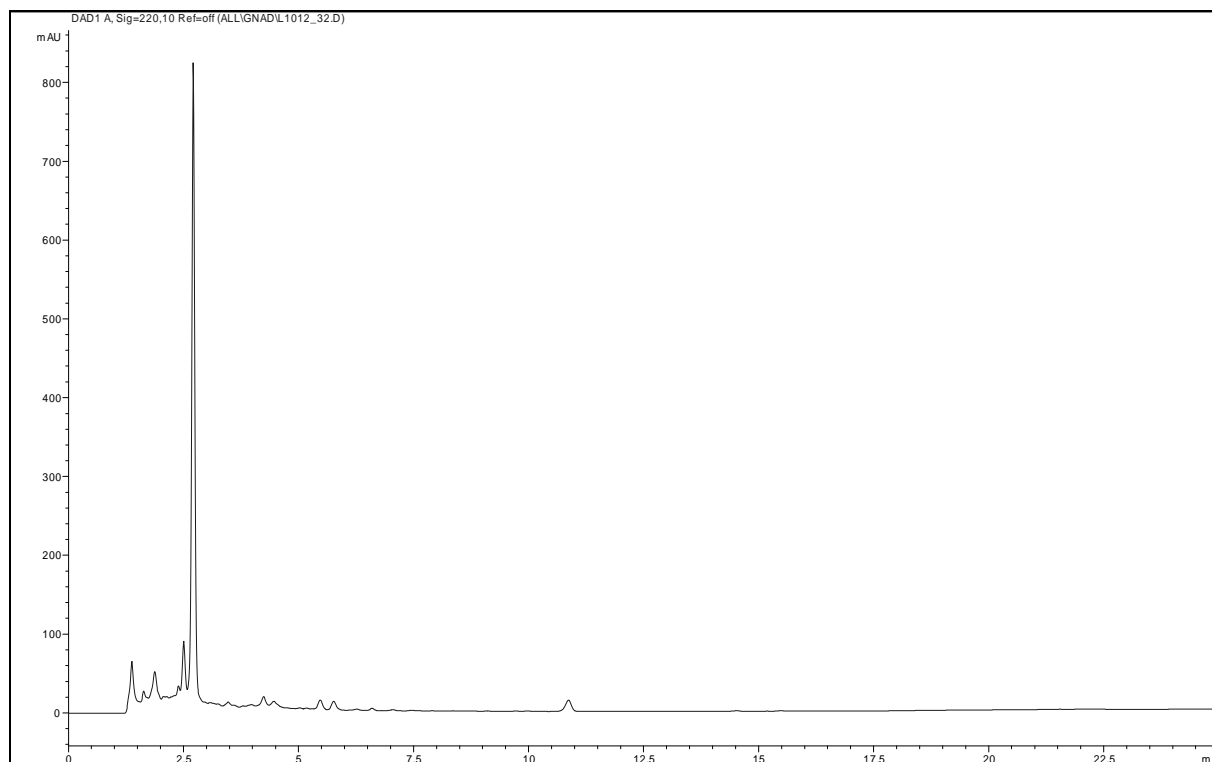
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-isopropylamid-2-propylamid (**34c**), CDCl₃/CD₃OD, 250 MHz



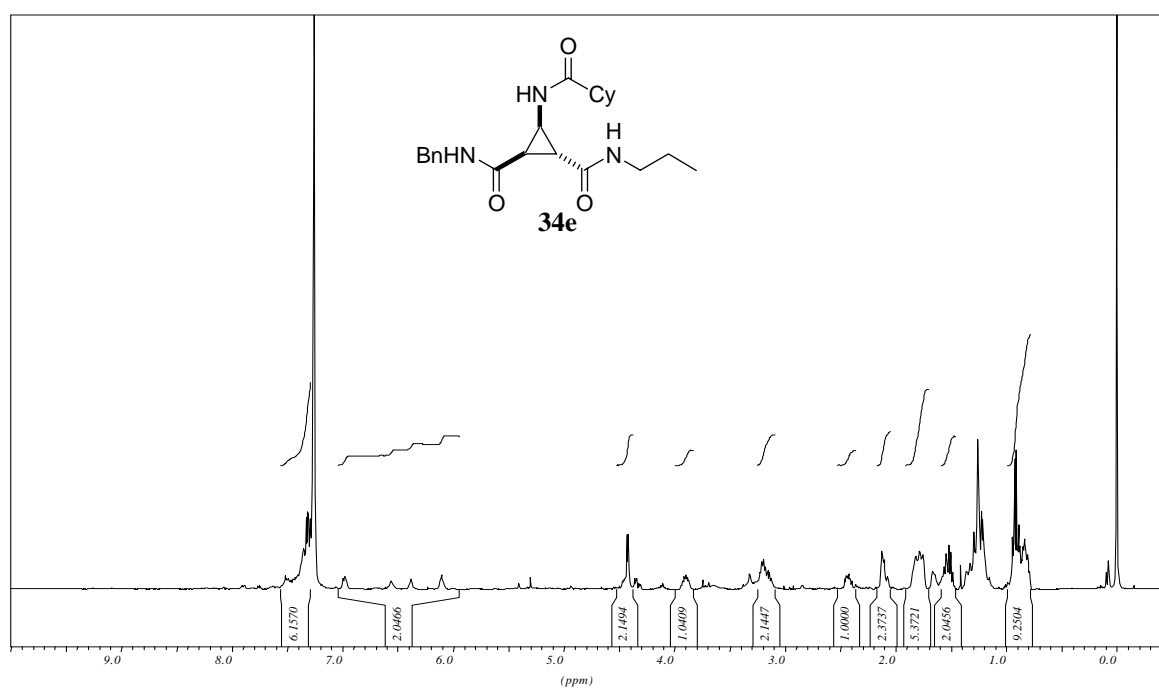
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-isopropylamid-2-propylamid (**34c**), HPLC, 220 nm



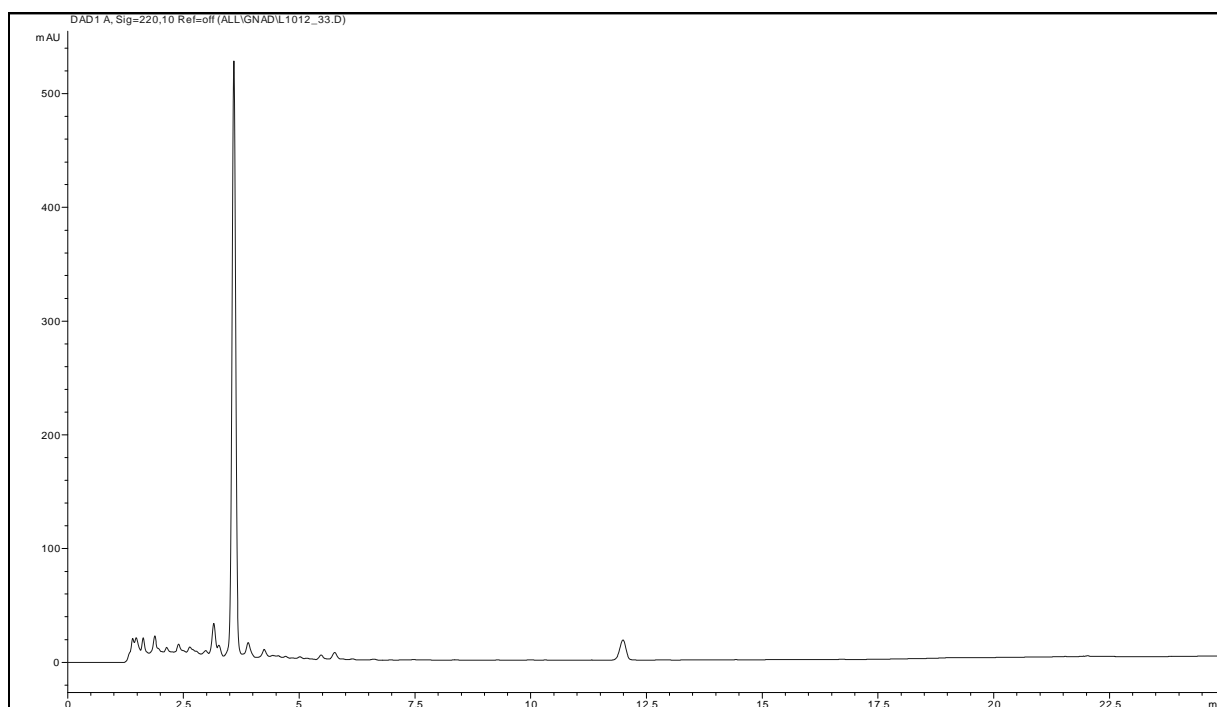
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-(Cyclohexanecarbonylamino)-cyclopropan-1,2-dicarboxylic acid bis-propylamide (**34d**), CDCl₃, 250 MHz



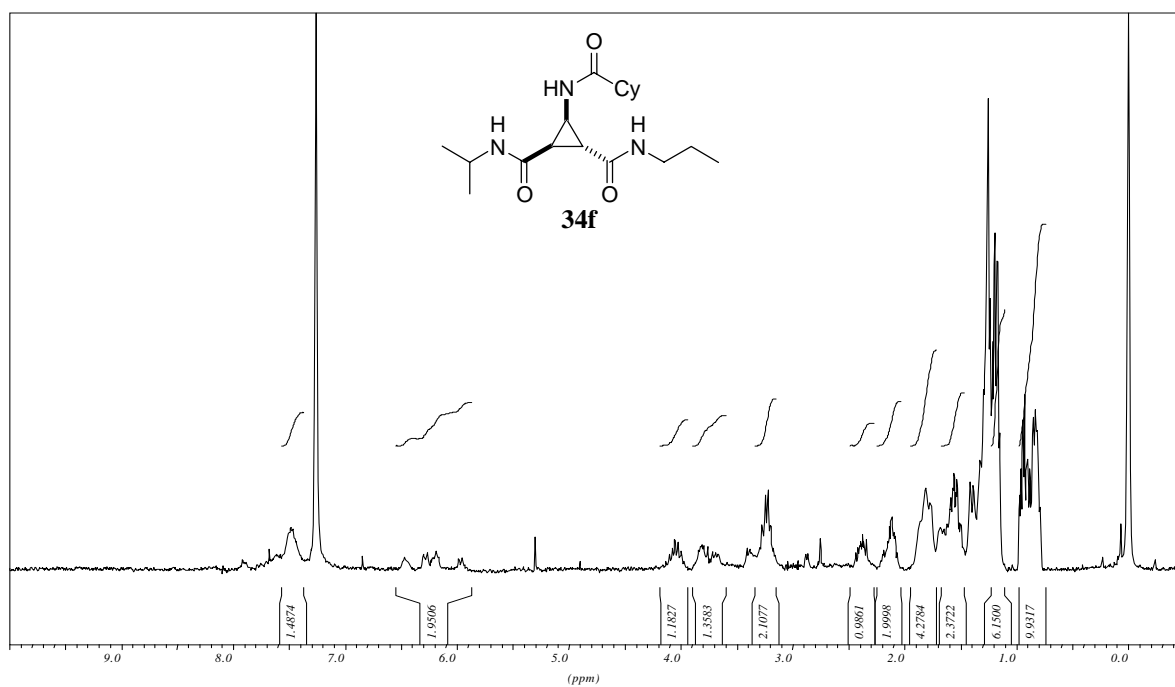
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-(Cyclohexanecarbonylamino)-cyclopropan-1,2-dicarboxylic acid bis-propylamide (**34d**), HPLC, 220 nm



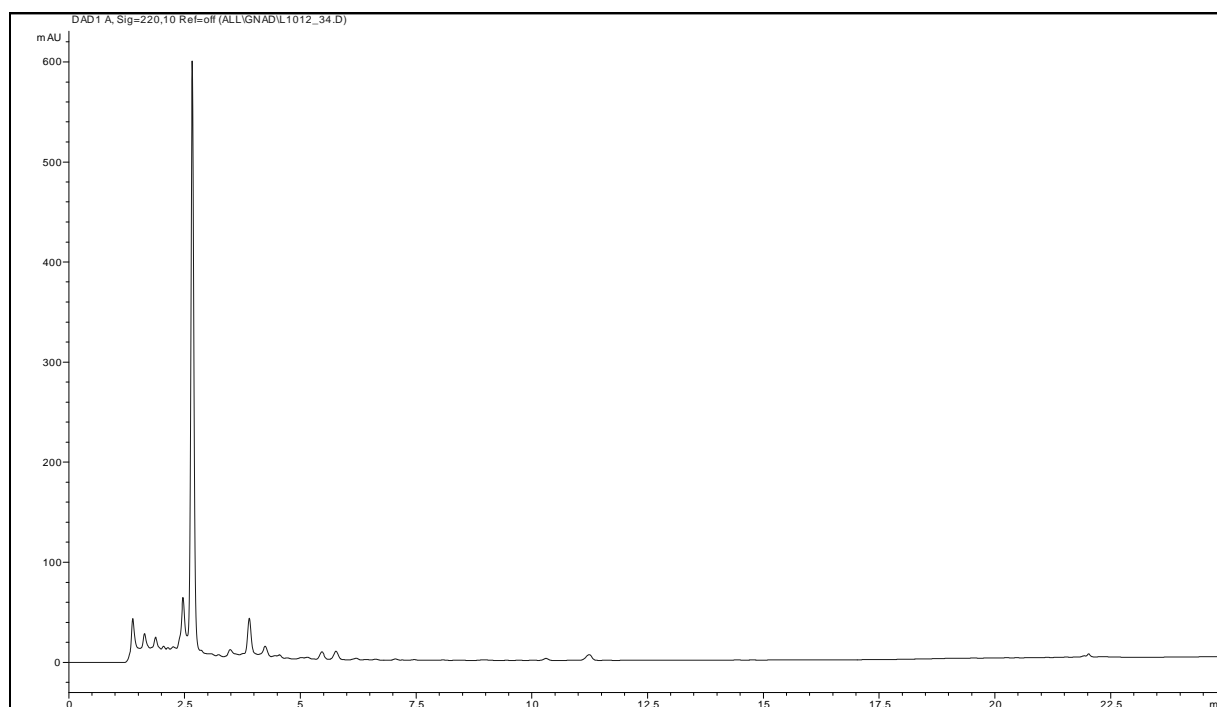
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-(Cyclohexanecarbonyl-amino)-cyclopropan-1,2-dicarboxylic acid-1-benzylamide-2-n-propylamide (**34e**), CDCl₃, 400 MHz



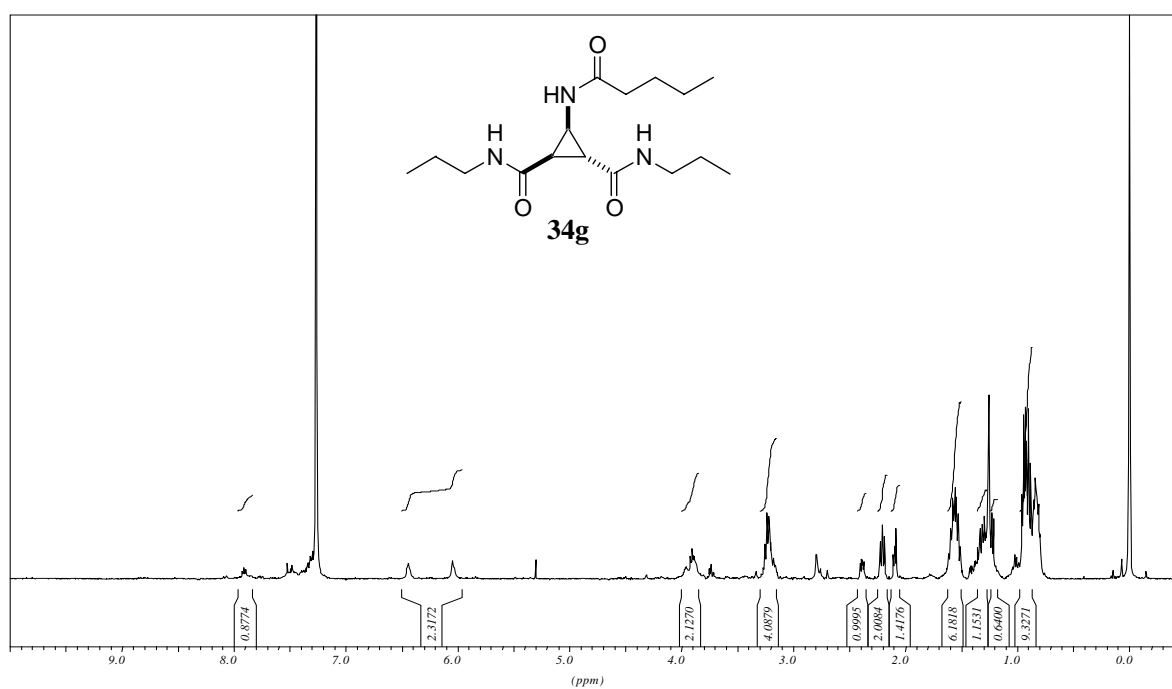
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-(Cyclohexanecarbonyl-amino)-cyclopropan-1,2-dicarboxylic acid-1-benzylamide-2-n-propylamide (**34e**), HPLC, 220 nm



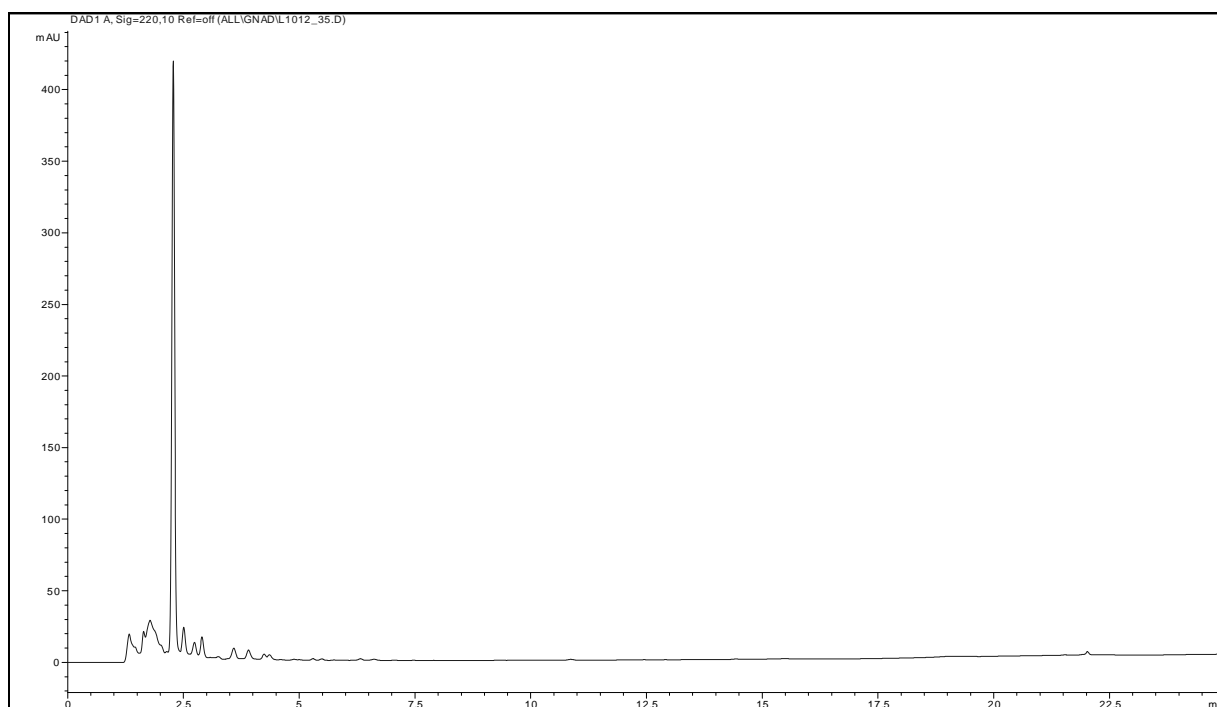
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-(Cyclohexanecarbonylamino)-cyclopropan-1,2-dicarboxylic acid-1-isopropylamid-2-n-propylamid (**34f**), CDCl₃, 400 MHz



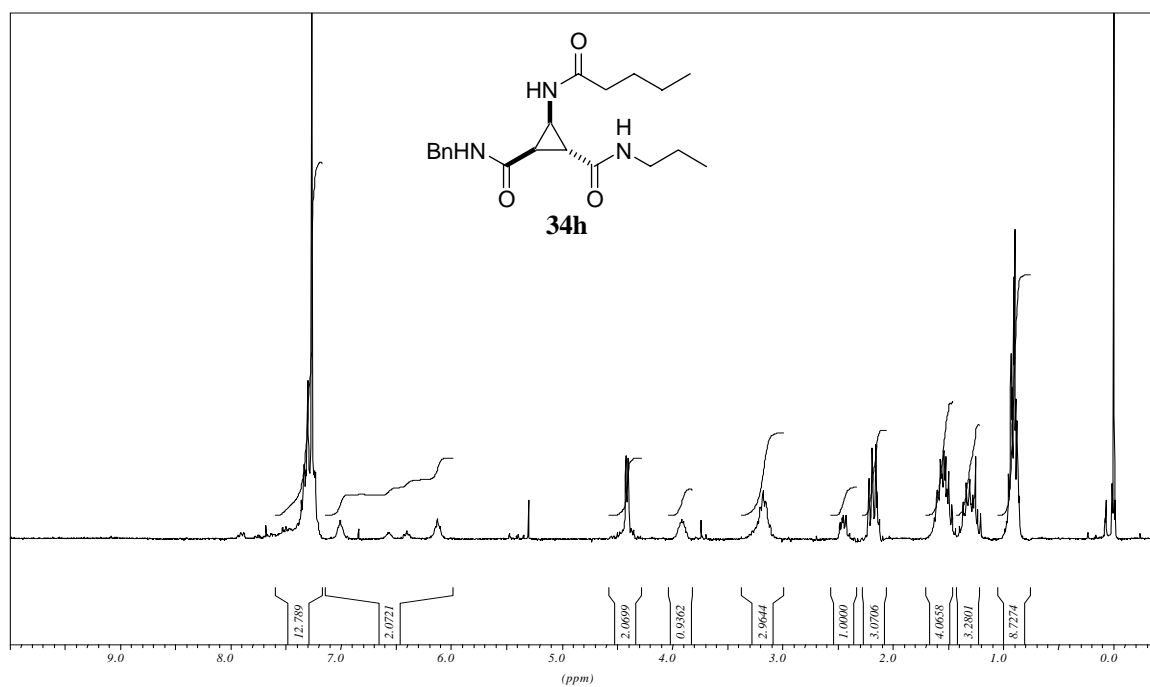
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-(Cyclohexanecarbonylamino)-cyclopropan-1,2-dicarboxylic acid-1-isopropylamid-2-n-propylamid (**34f**), HPLC, 220 nm



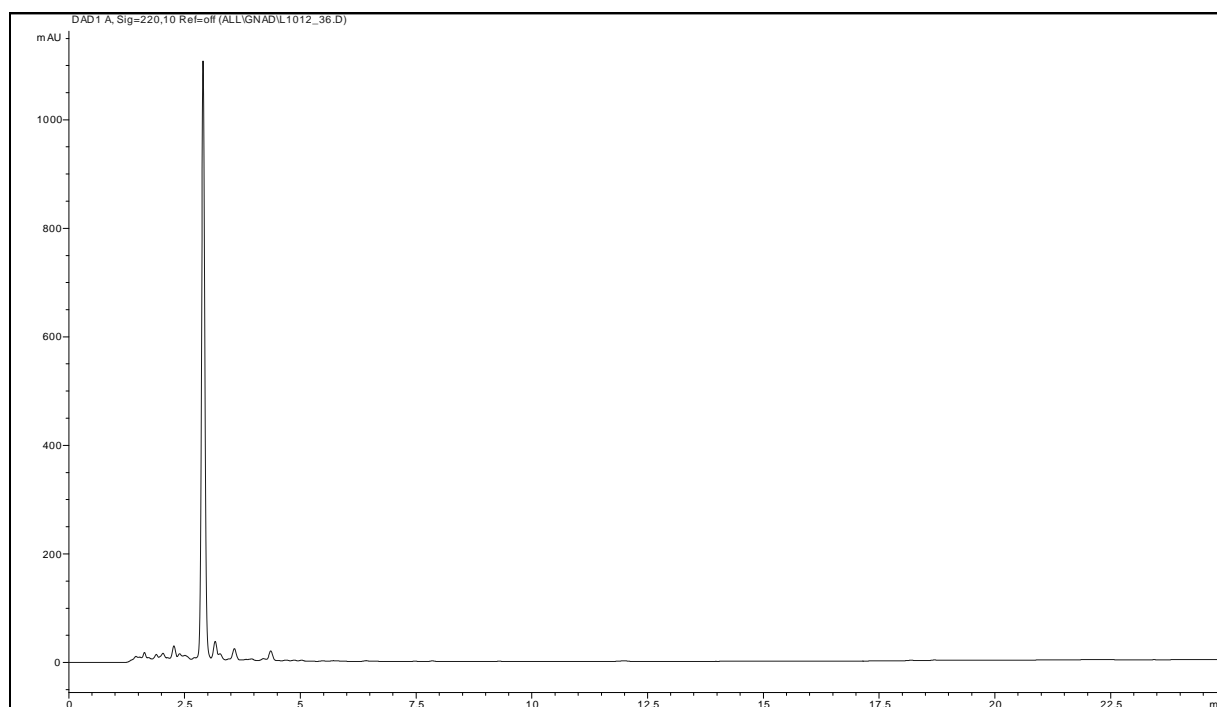
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-bis-*n*-propylamid (**34g**),
CDCl₃, 400 MHz



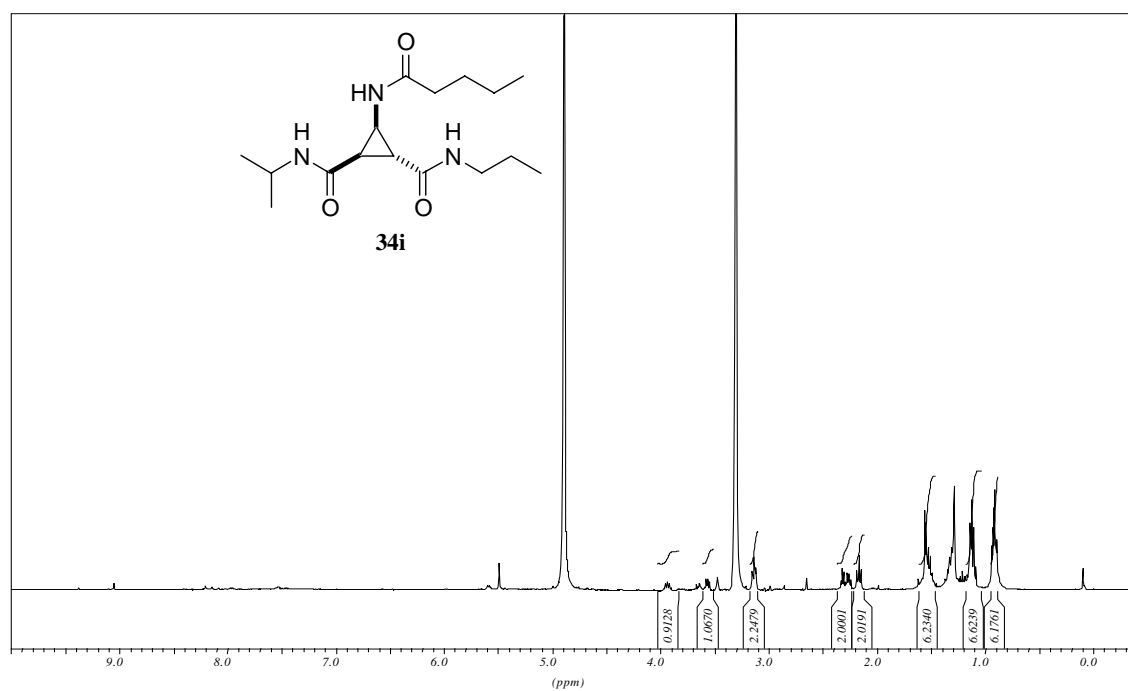
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-bis-*n*-propylamid (**34g**),
HPLC, 220 nm



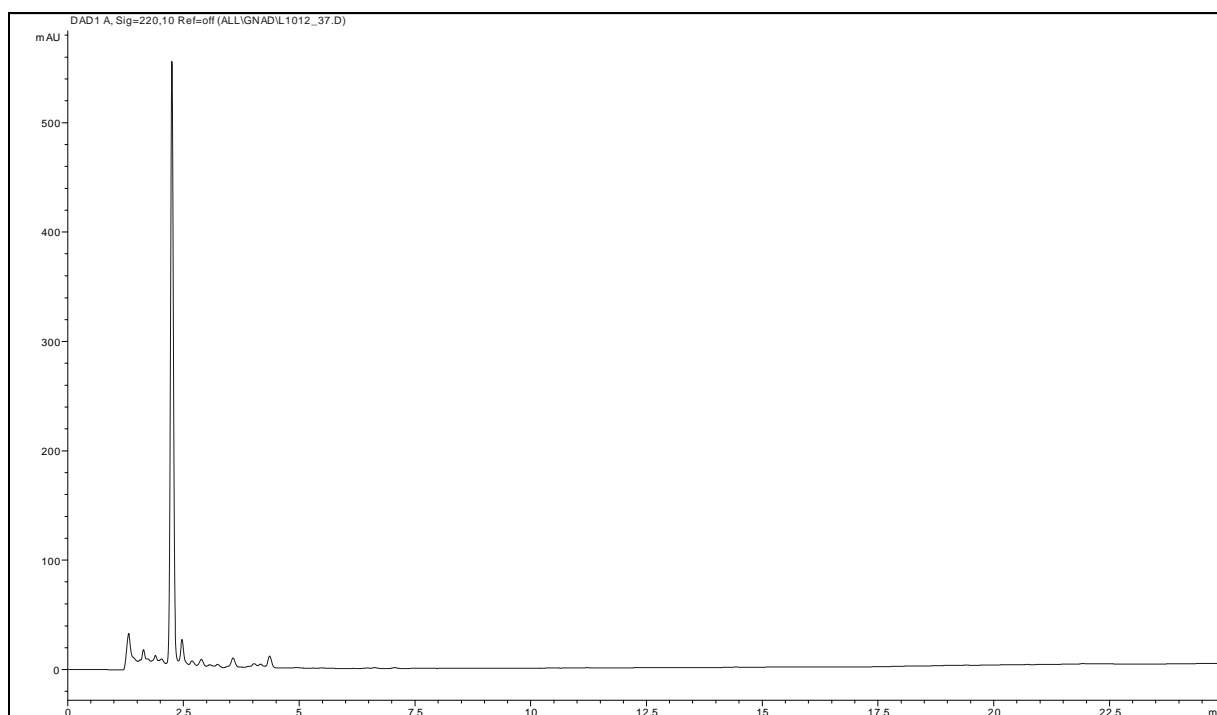
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzyamid-2-*n*-propylamid (**34h**), CDCl₃, 250 MHz



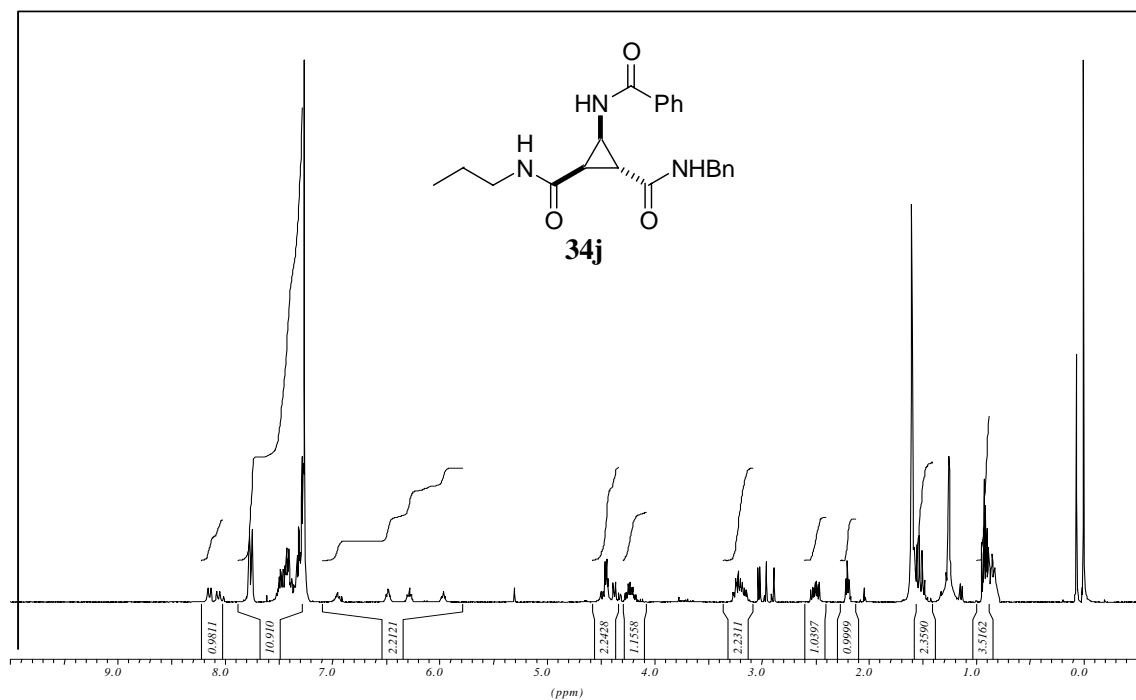
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzyamid-2-*n*-propylamid (**34h**), HPLC, 220 nm



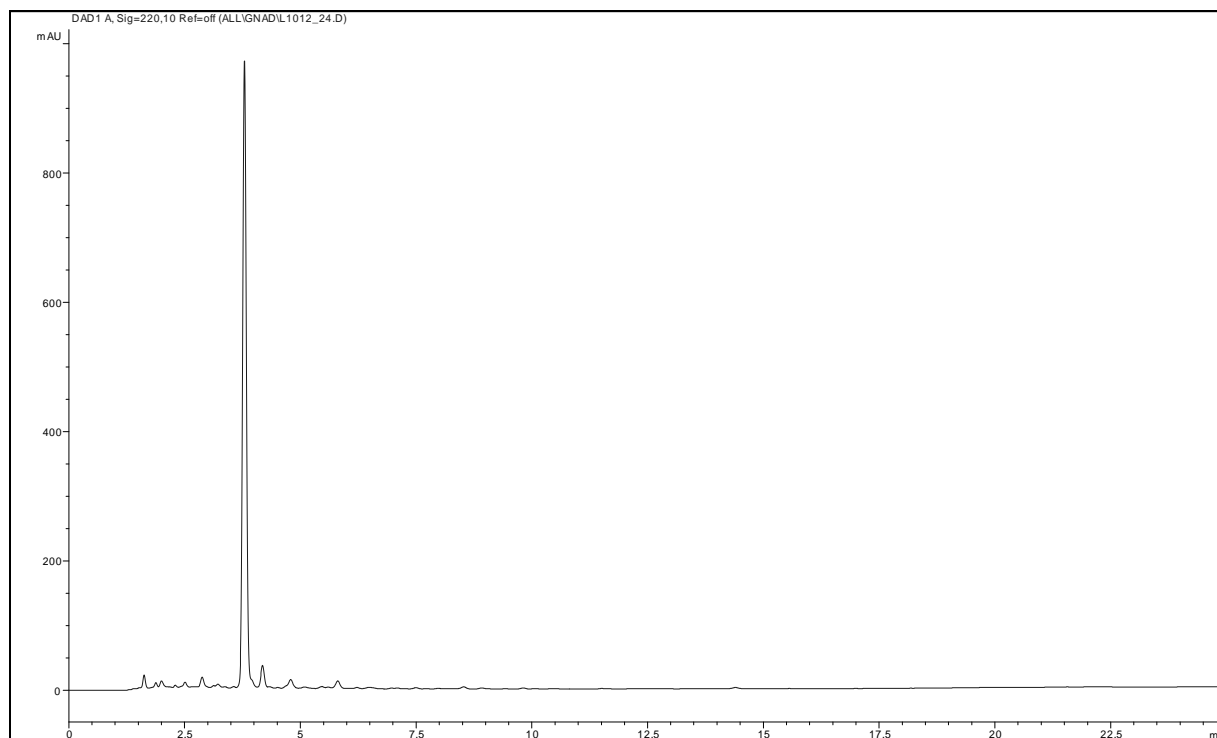
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-isopropylamid-2-*n*-propylamid (**34i**), CD₃OD, 400 MHz



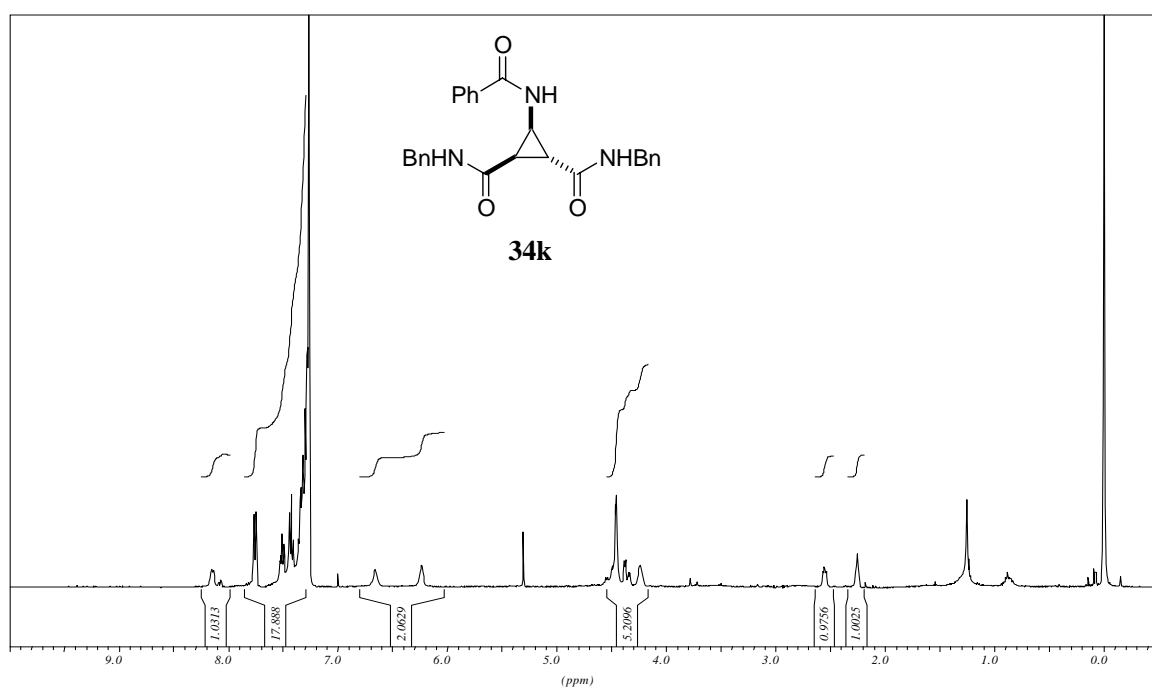
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-isopropylamid-2-*n*-propylamid (**34i**), HPLC, 220 nm



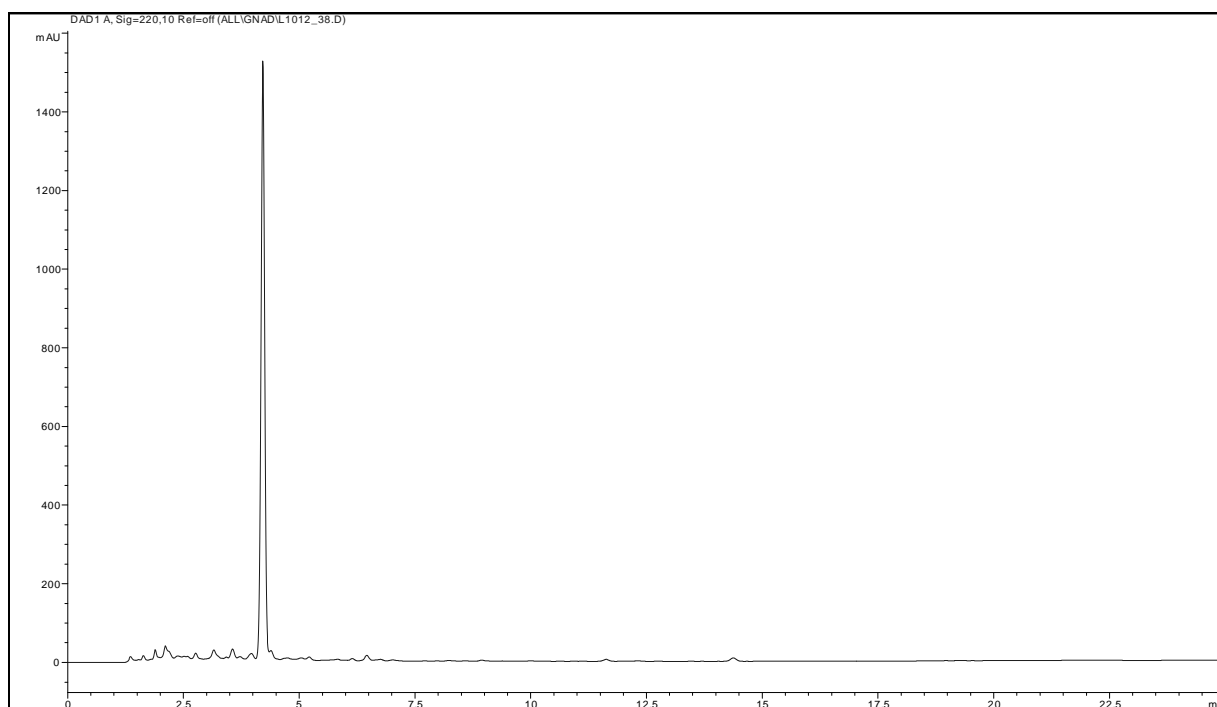
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-*n*-propylamid (**34j**), CDCl₃, 300 MHz



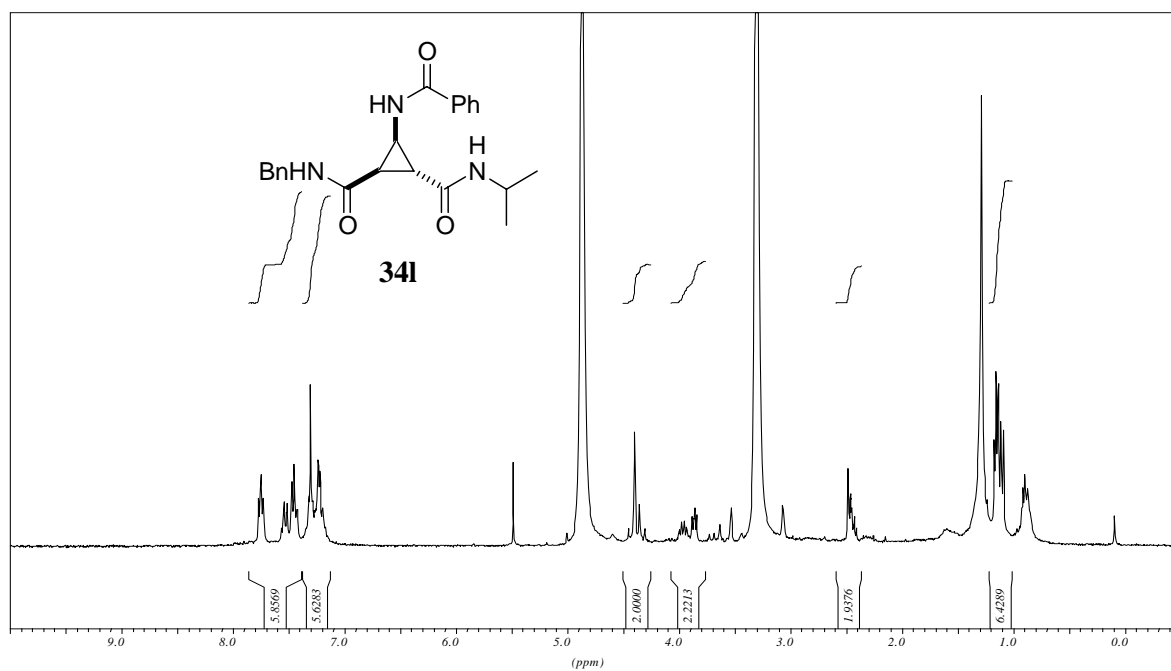
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-*n*-propylamid (**34j**), HPLC, 220 nm



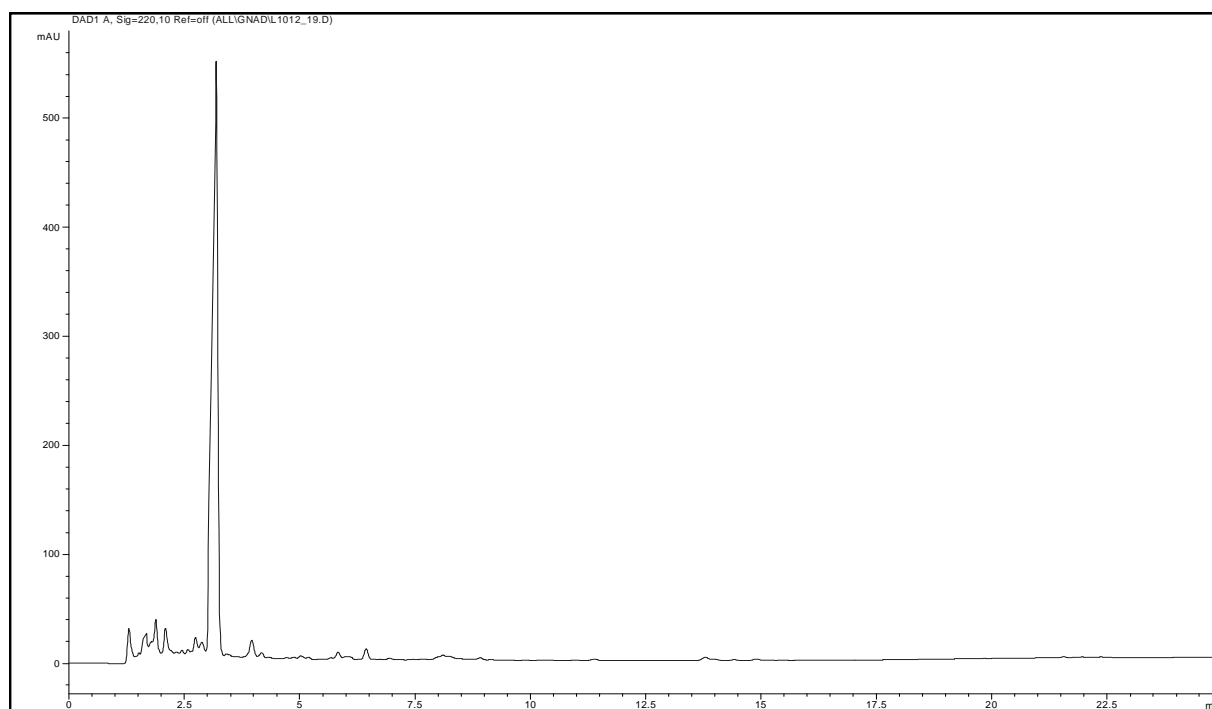
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-bis-benzylamid (**34k**),
CDCl₃, 400 MHz



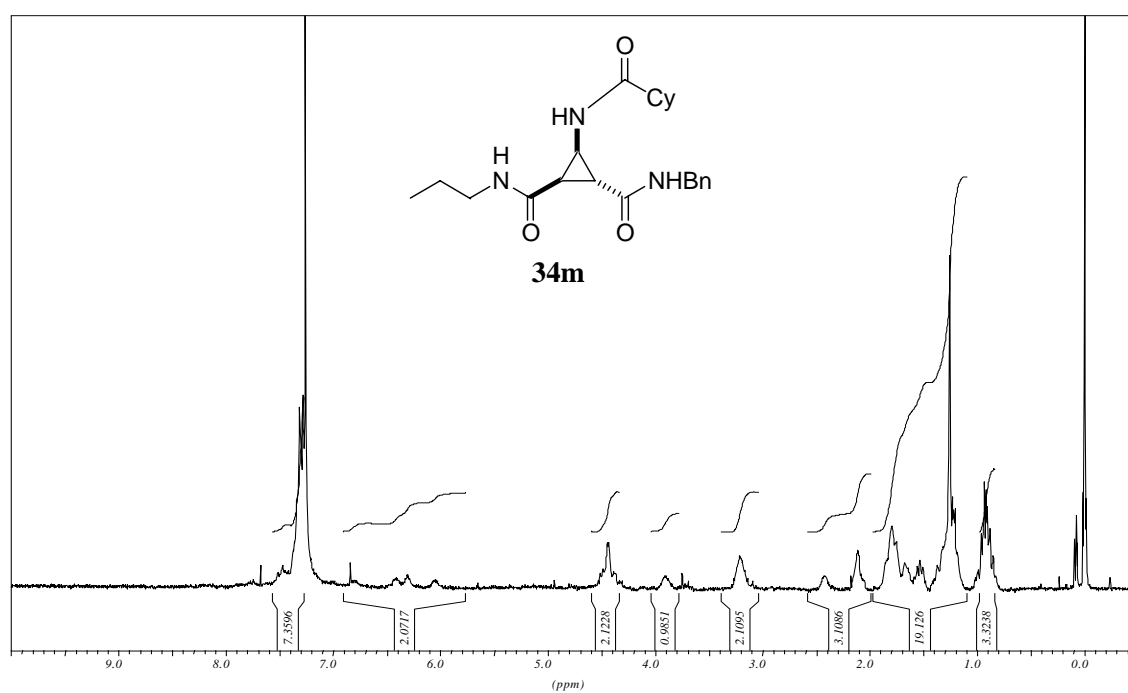
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-bis-benzylamid (**34k**),
HPLC, 220 nm



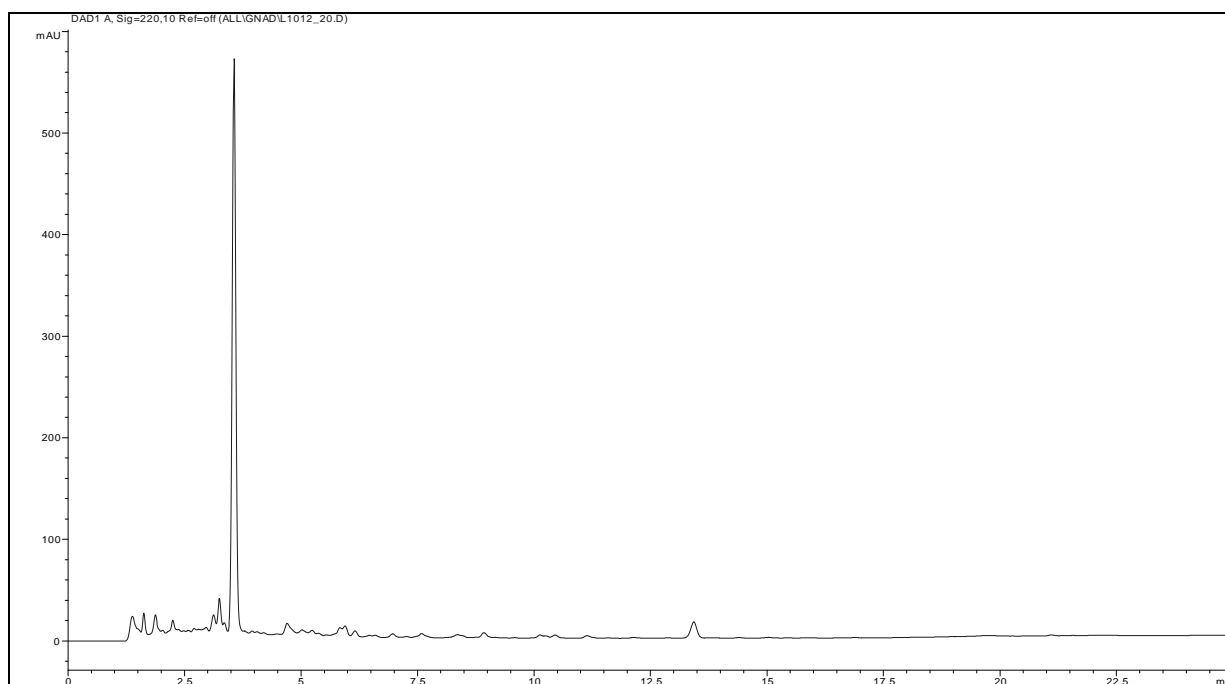
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-isopropylamid (**34I**), CD₃OD, 300 MHz



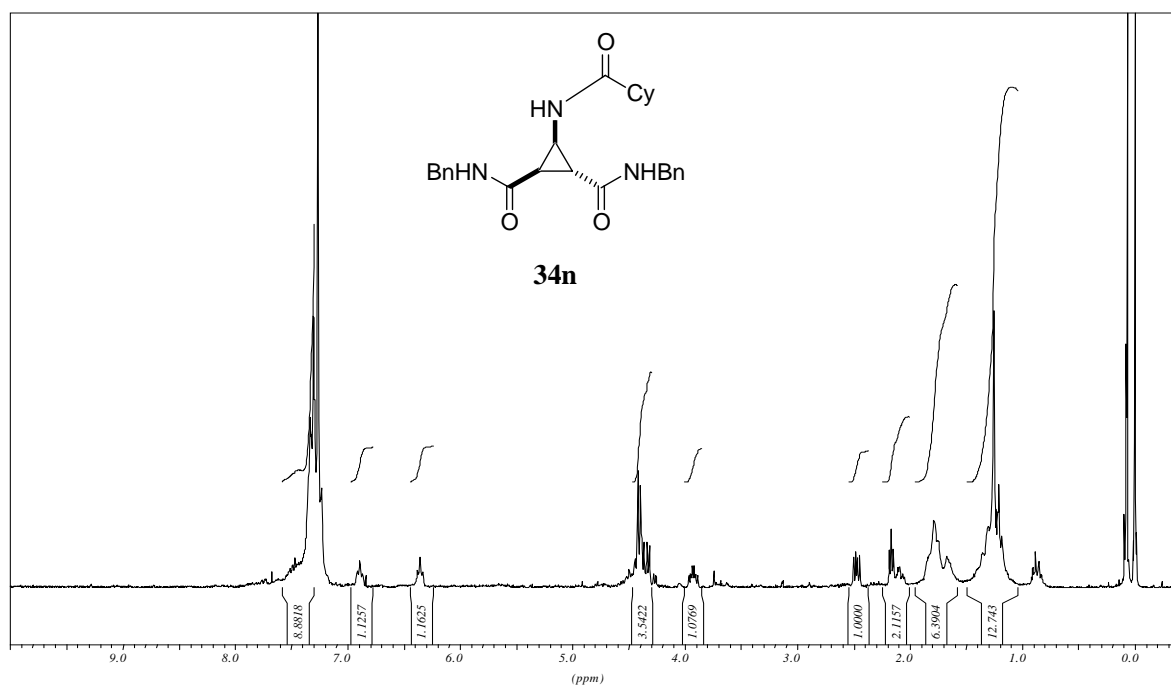
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-isopropylamid (**34I**), HPLC, 220 nm



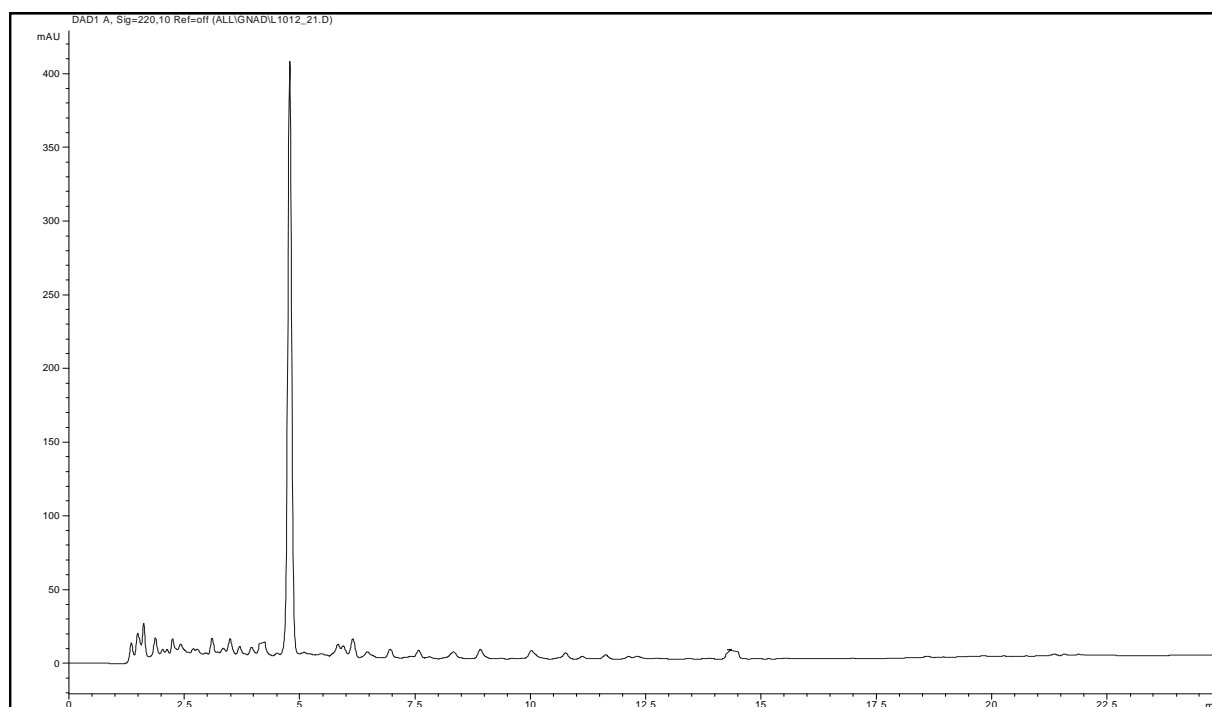
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Cyclohexylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-*n*-propylamid (**34m**), CDCl₃, 250 MHz



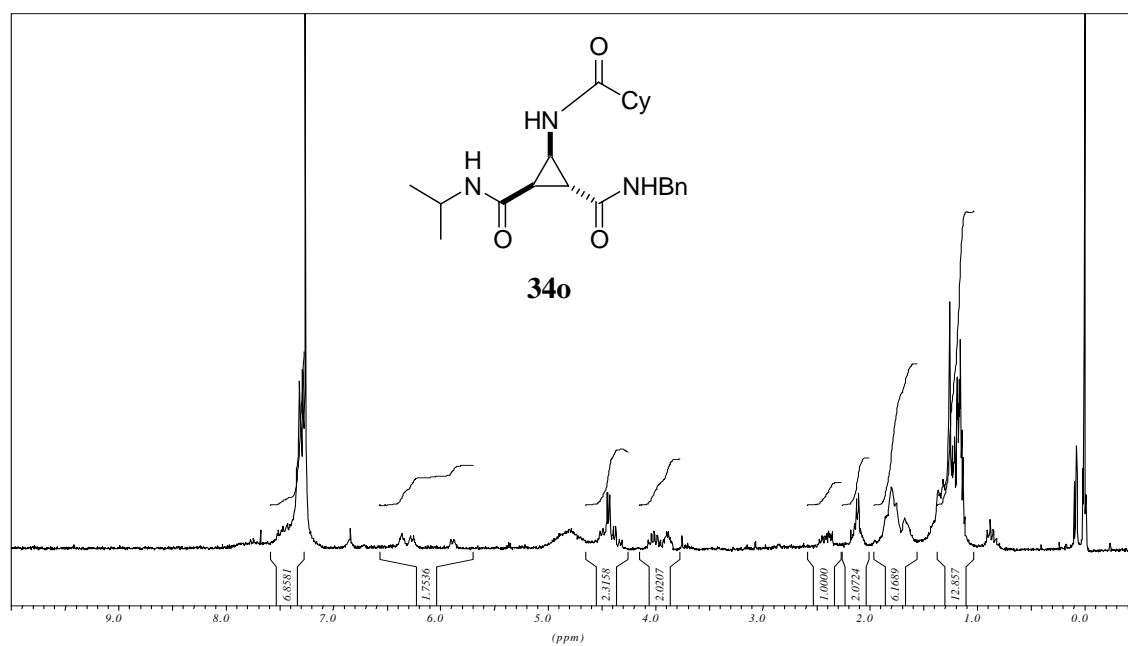
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Cyclohexylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-*n*-propylamid (**34m**), HPLC, 220 nm



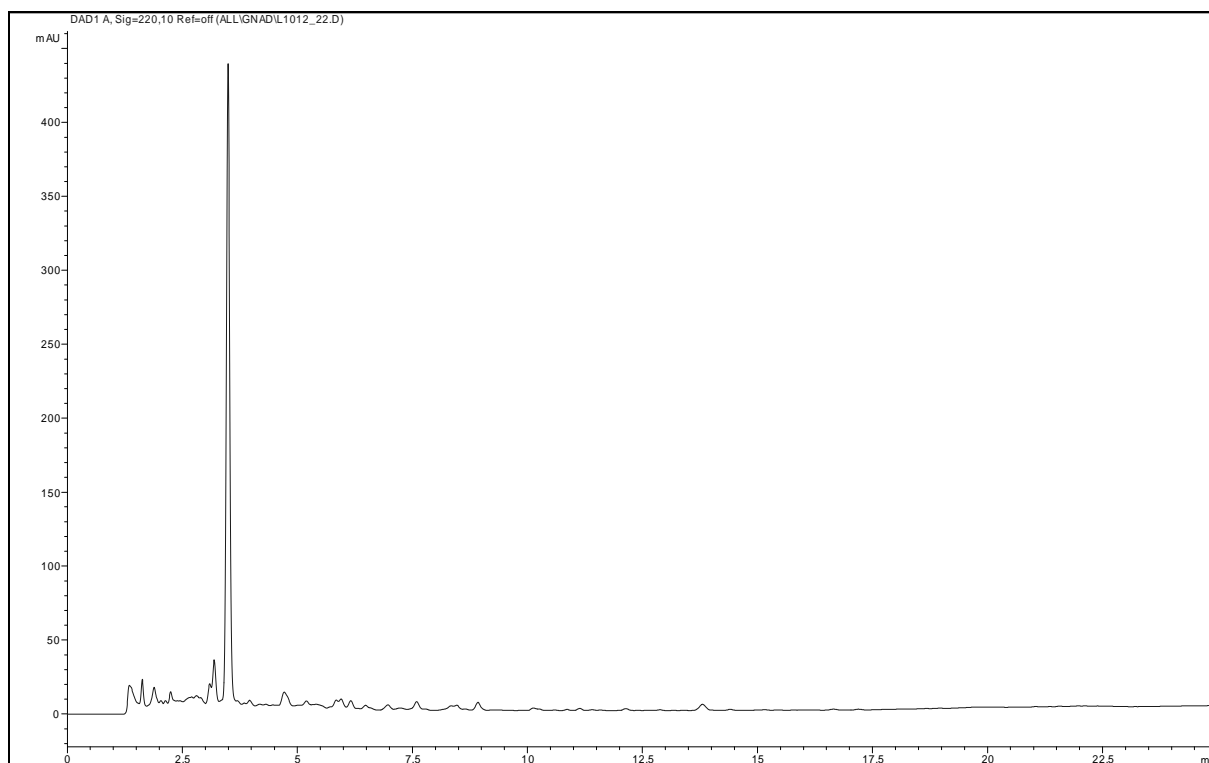
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Cyclohexanecarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarboxylic acid bis-benzylamide (**34n**), CDCl₃, 250 MHz



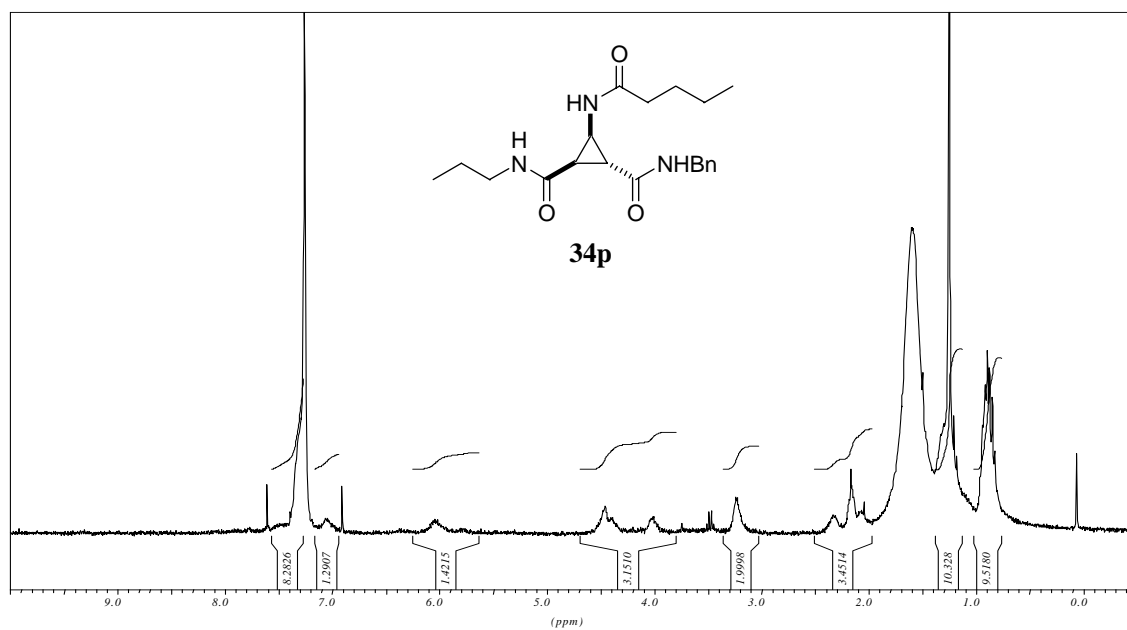
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Cyclohexanecarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarboxylic acid bis-benzylamide (**34n**), HPLC, 220 nm



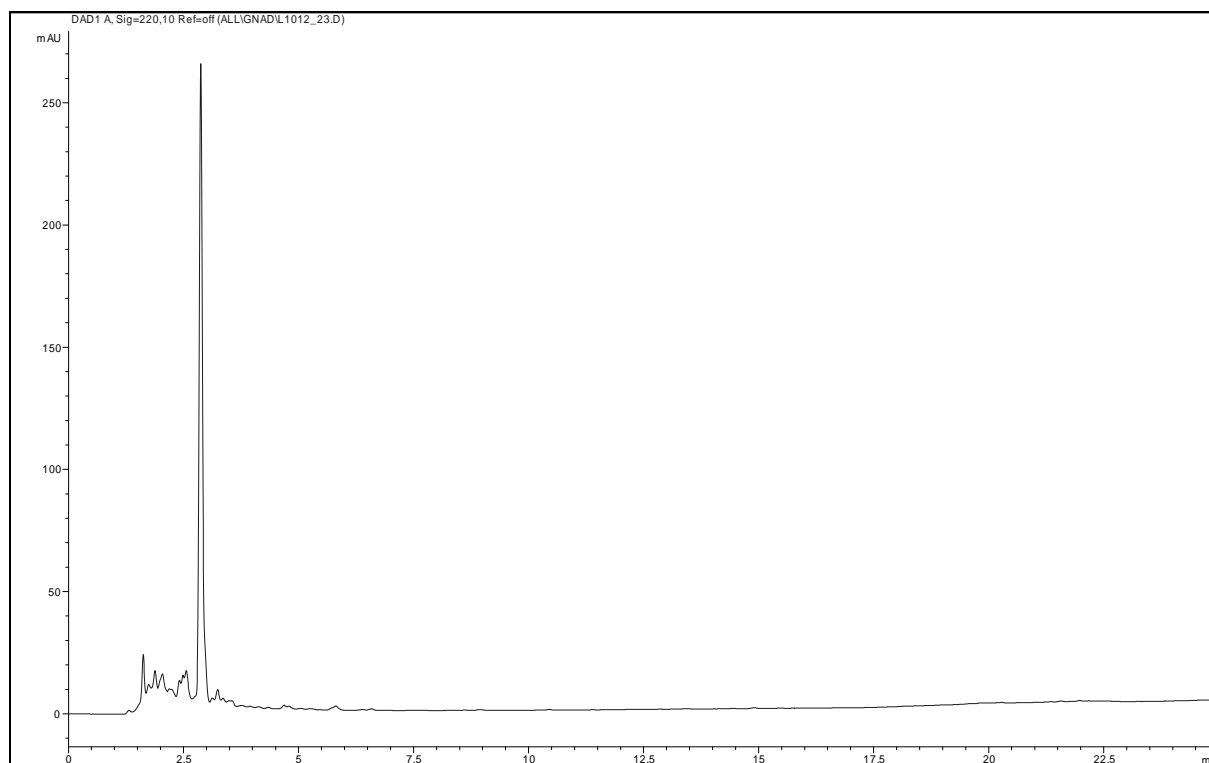
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Cyclohexancarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-iso-propylamid (**34o**), CDCl₃, 250 MHz



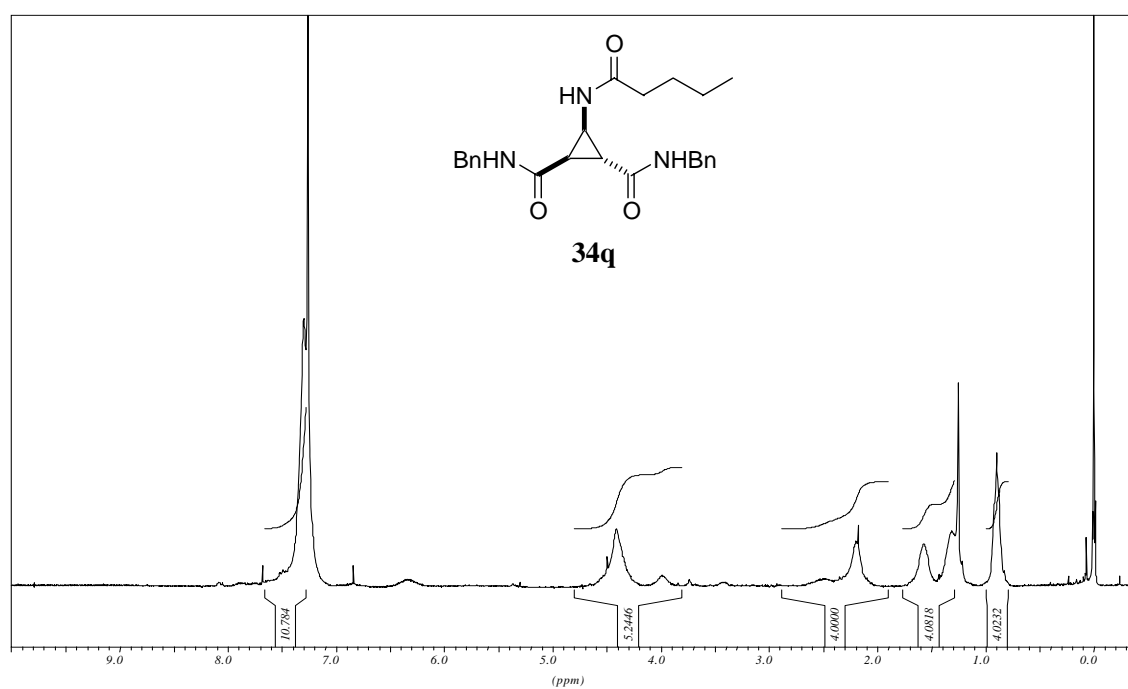
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Cyclohexancarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-iso-propylamid (**34o**), HPLC, 220 nm



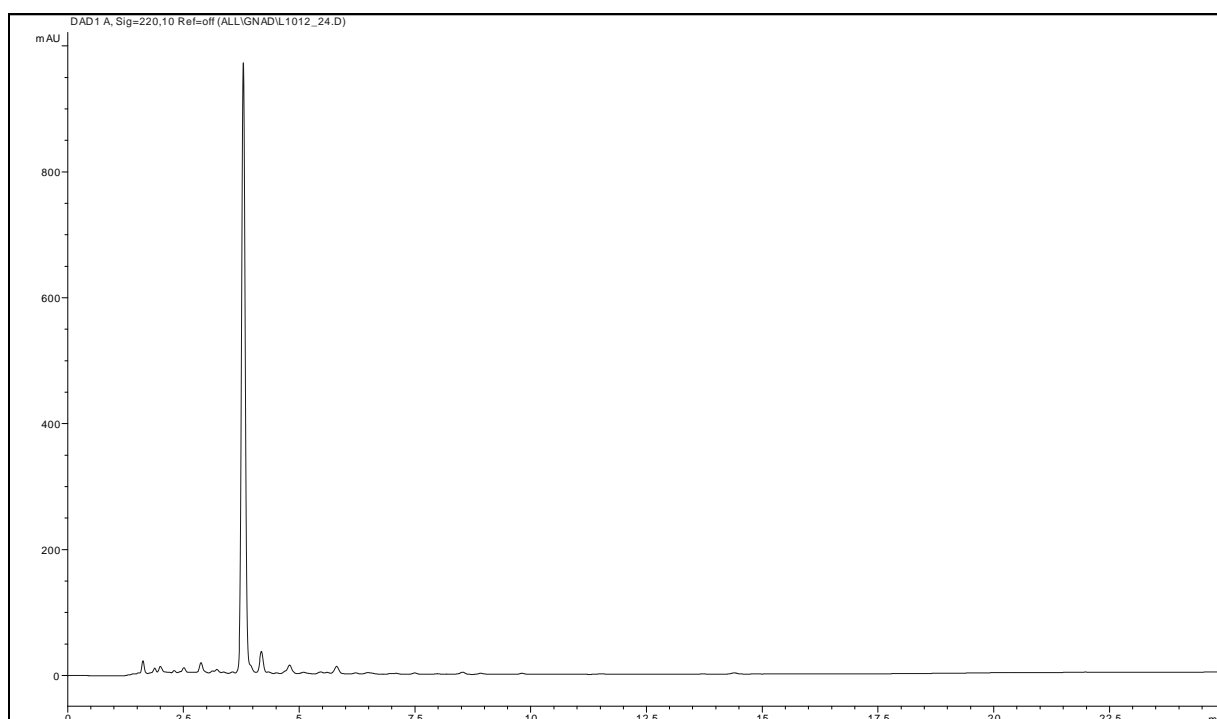
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-*n*-propylamid (**34p**), CDCl₃, 250 MHz



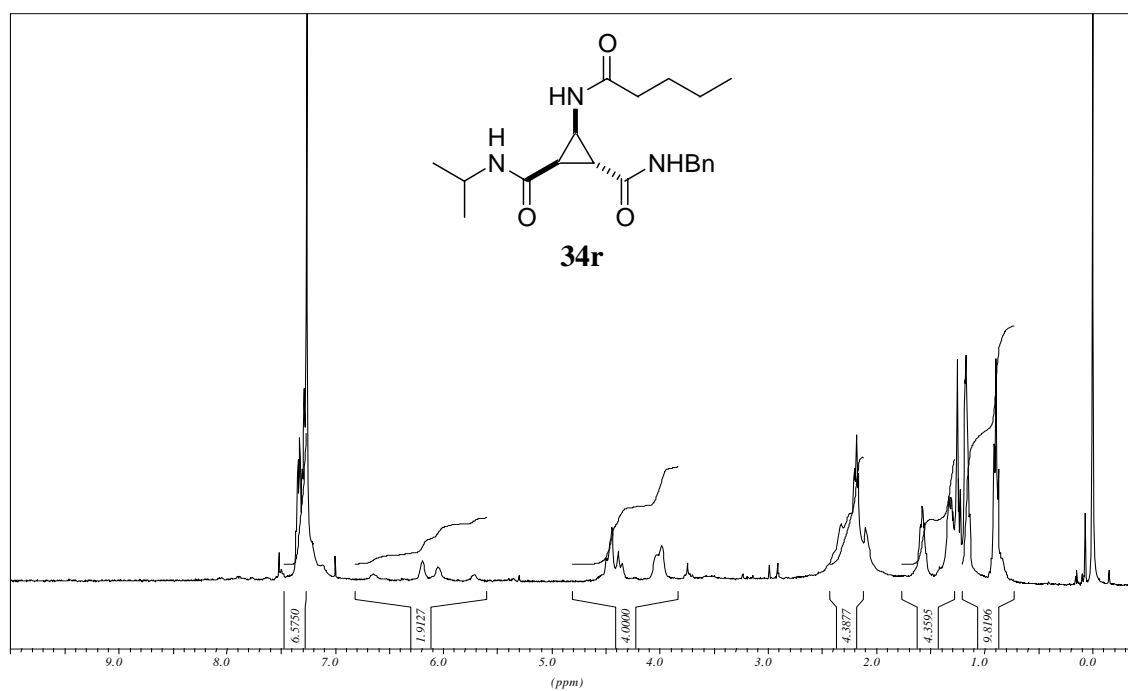
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-*n*-propylamid (**34p**), HPLC, 220 nm



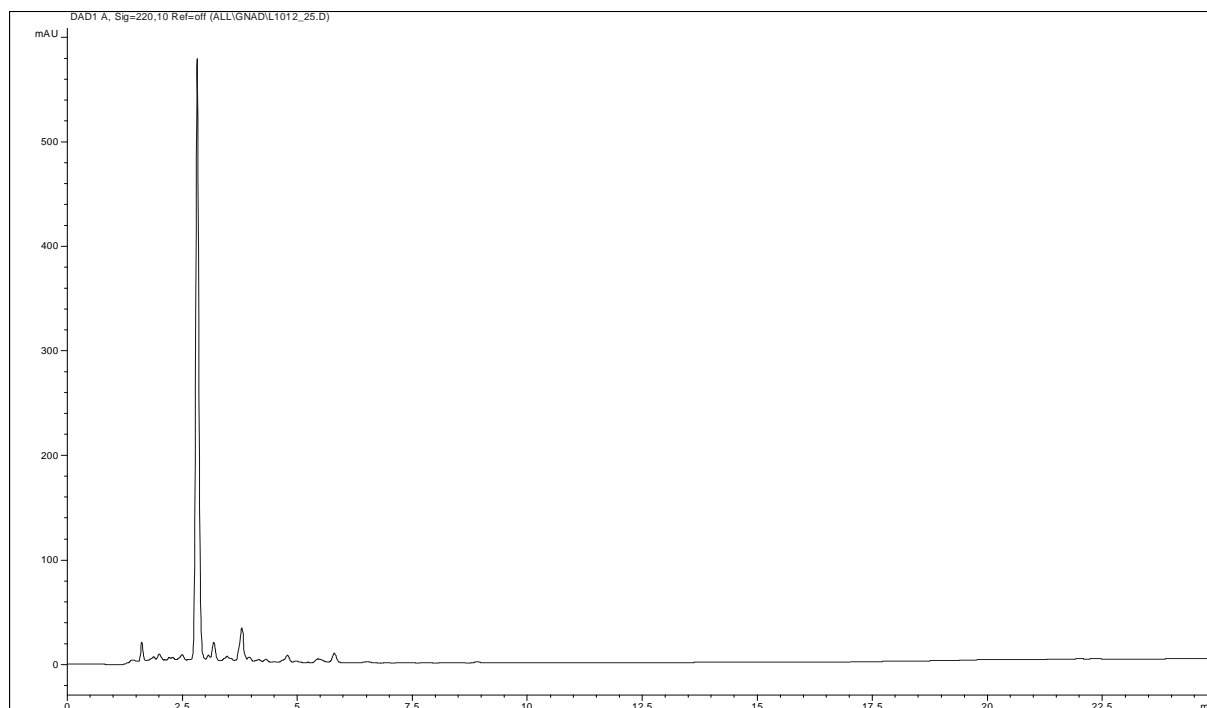
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-bis-benzylamid (**34q**),
CDCl₃, 250 MHz



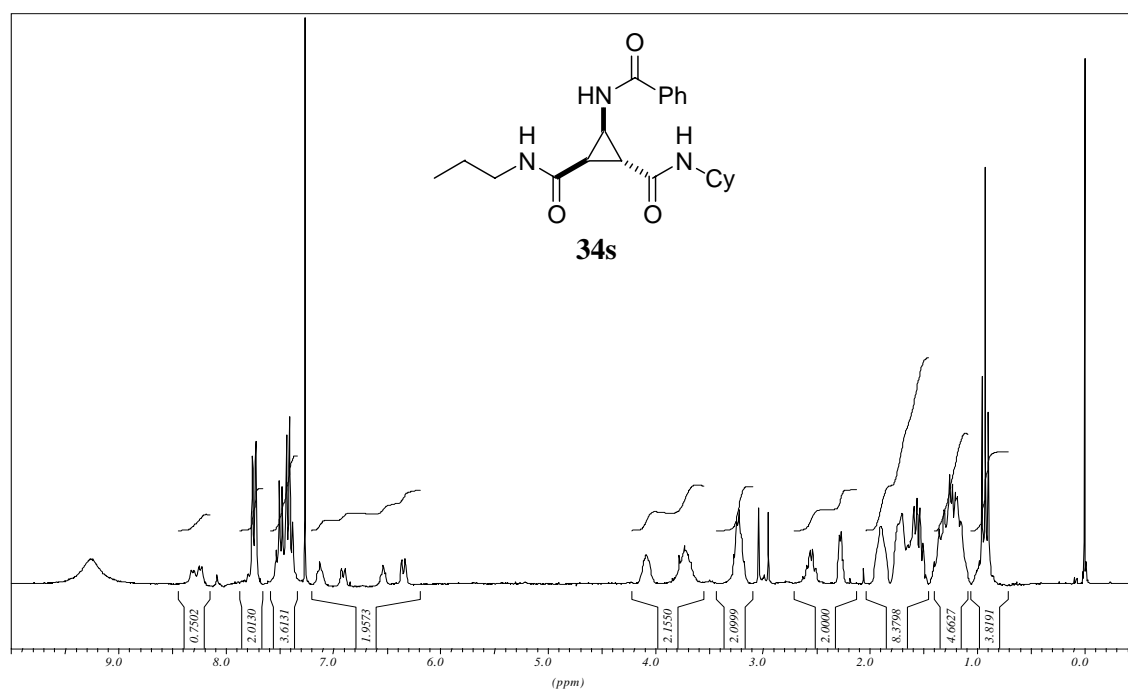
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-bis-benzylamid (**34q**),
HPLC, 220 nm



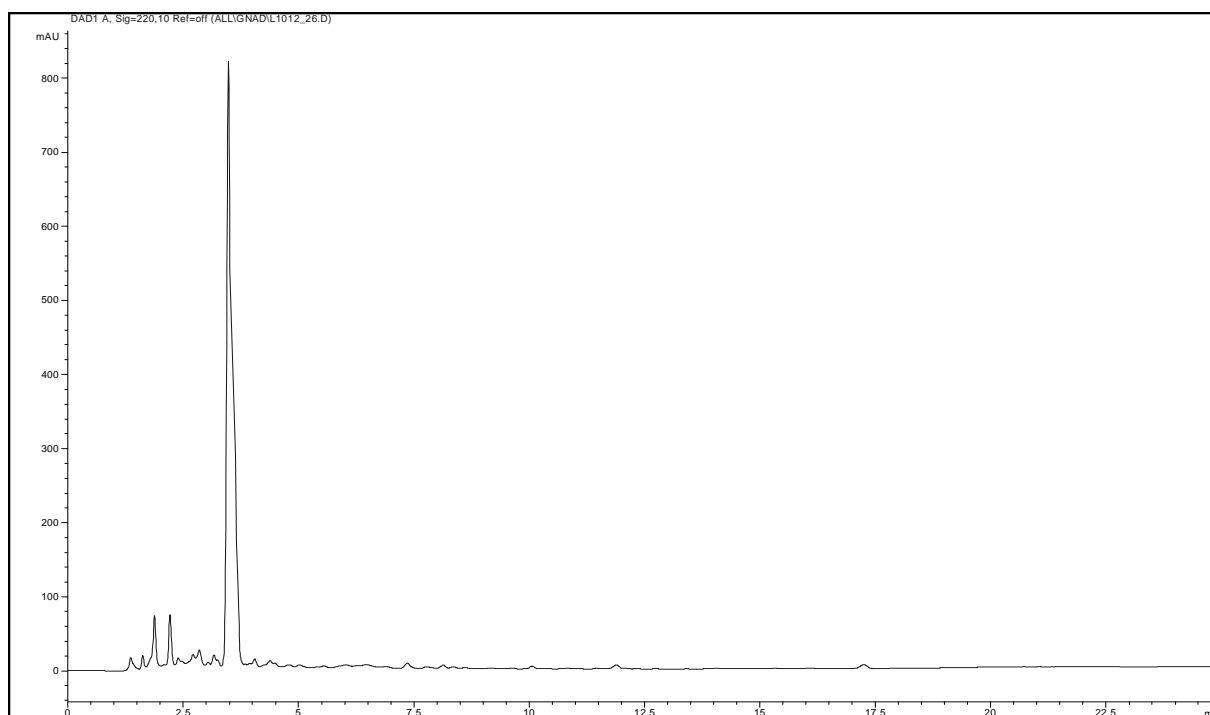
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-isopropylamid (**34r**), CDCl₃, 400 MHz



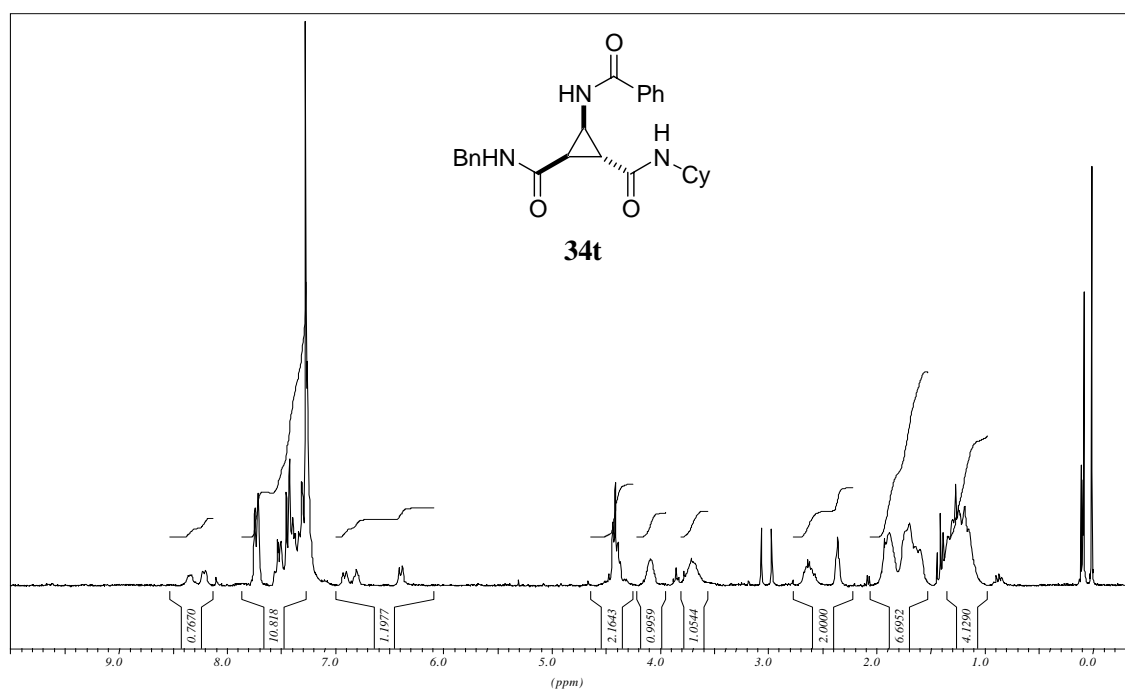
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-benzylamid-2-isopropylamid (**34r**), HPLC, 220 nm



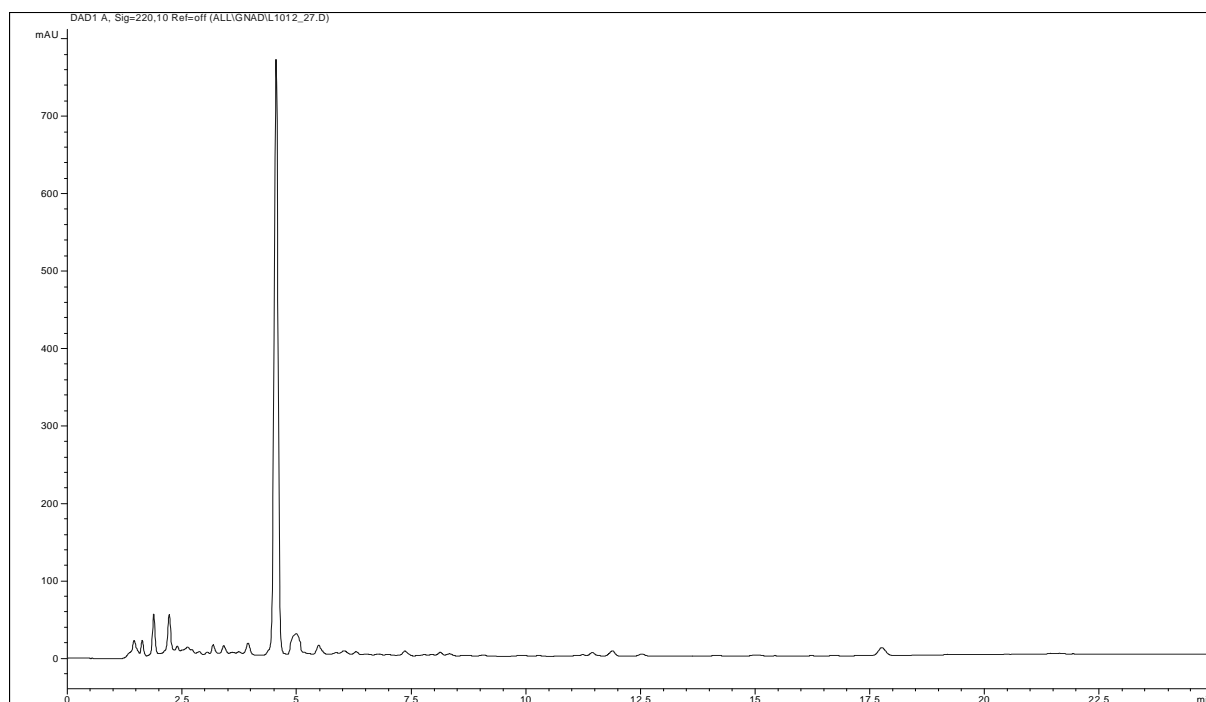
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-*n*-propylamid (**34s**), CDCl₃, 250 MHz



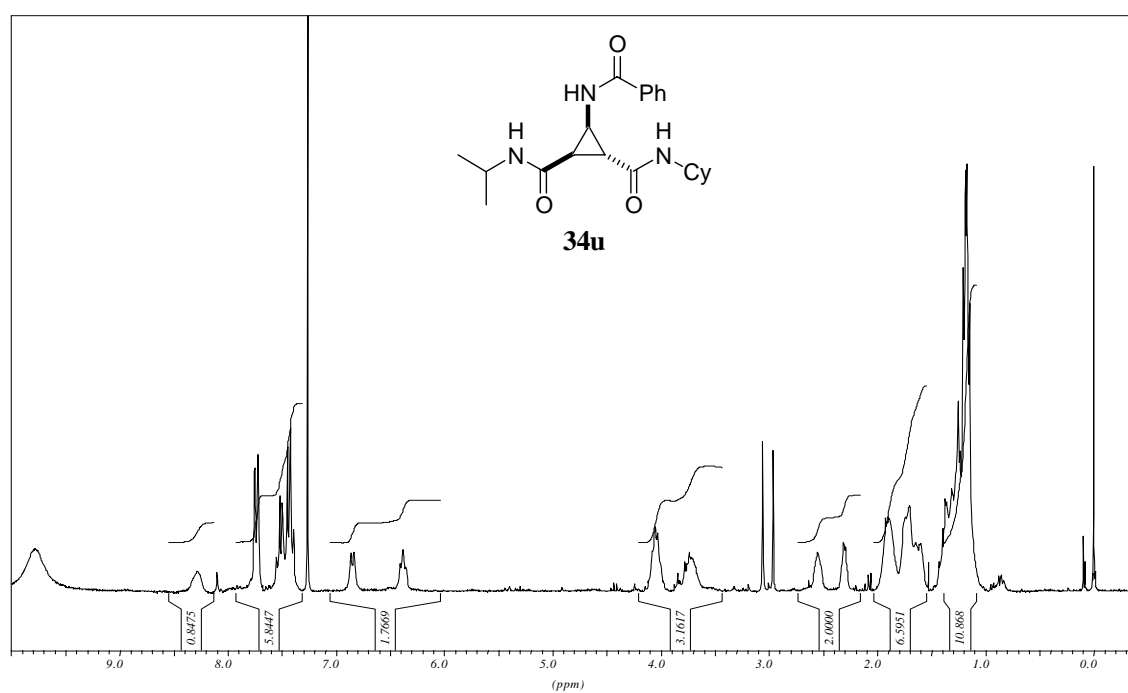
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-*n*-propylamid (**34s**), HPLC, 220 nm



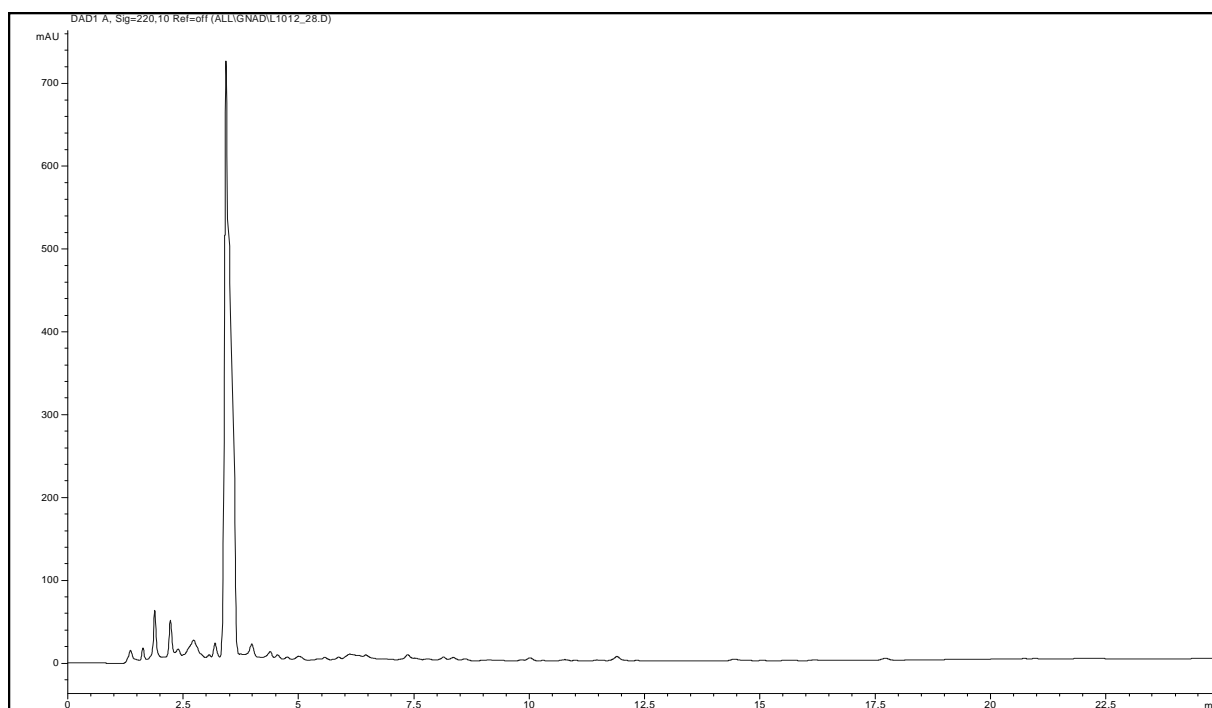
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-benzylamid (**34t**), CDCl₃, 250 MHz



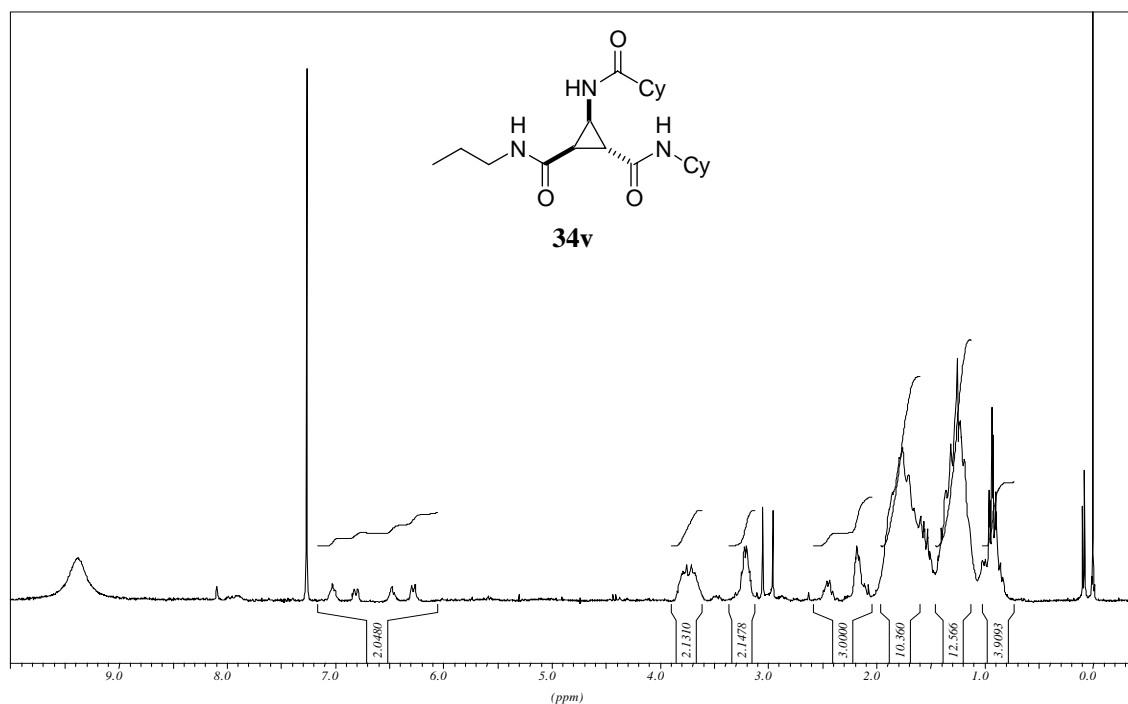
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-benzylamid (**34t**), HPLC, 220 nm



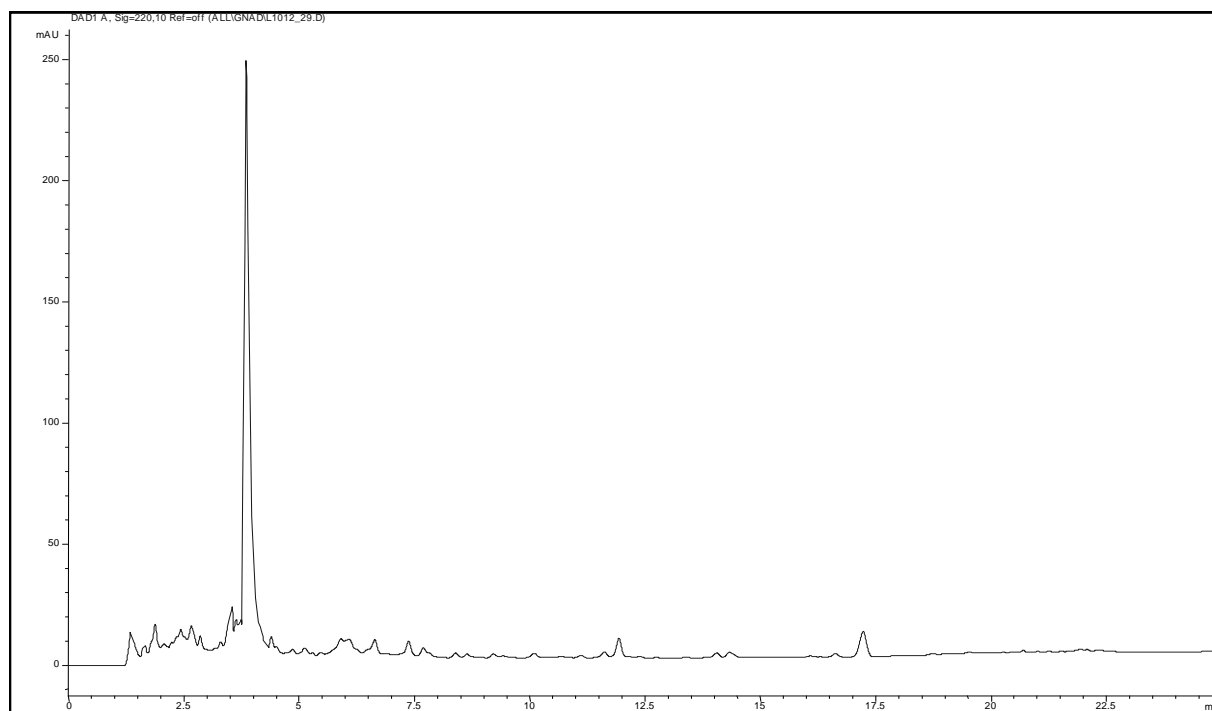
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-isopropylamid (**34u**), CDCl₃, 250 MHz



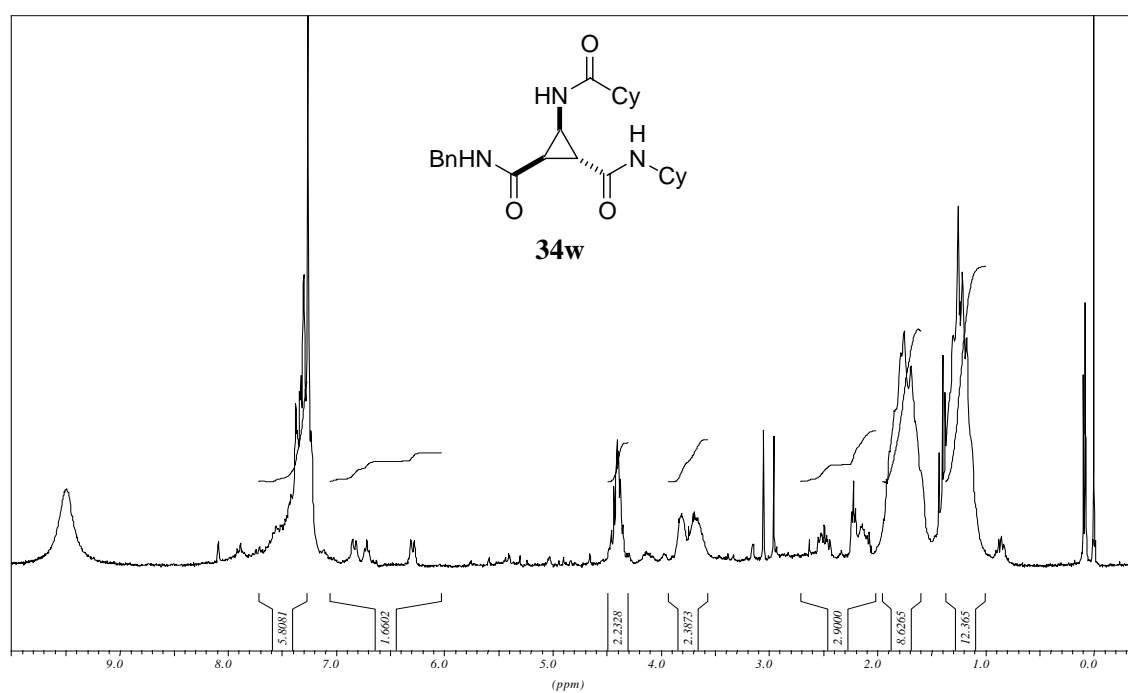
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Benzoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-isopropylamid (**34u**), HPLC, 220 nm



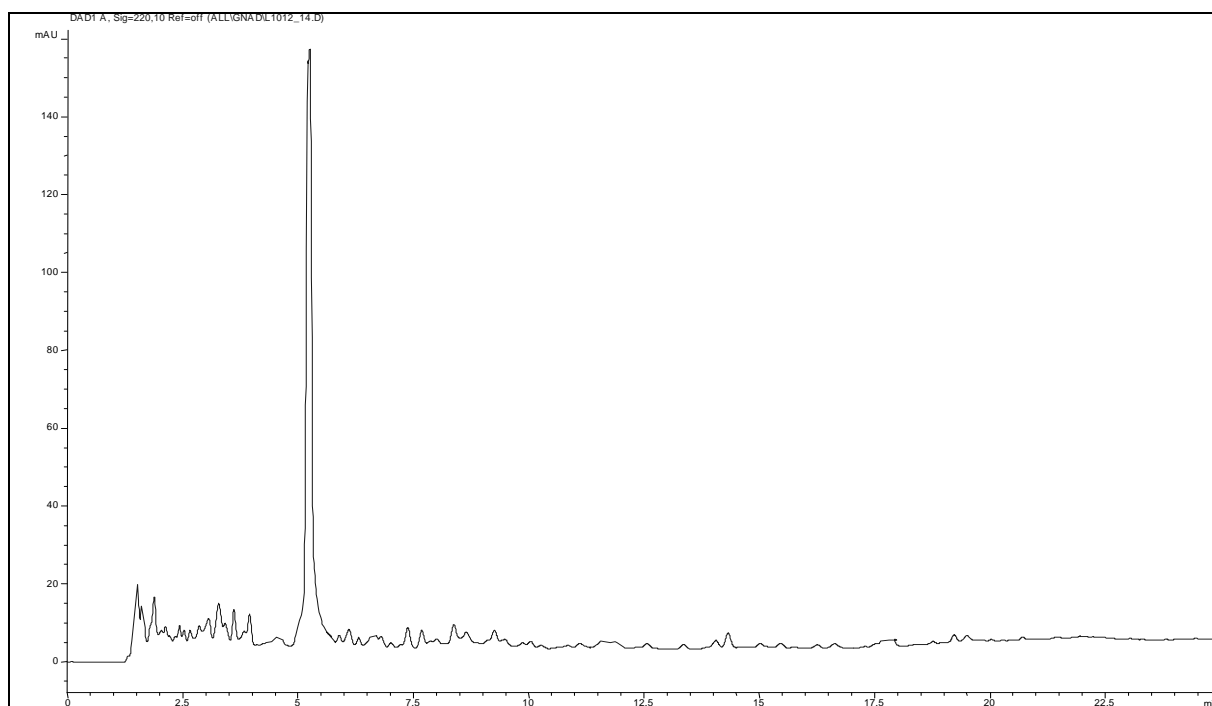
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-cyclohexancarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-*n*-propylamid (**34v**), CDCl₃, 250 MHz



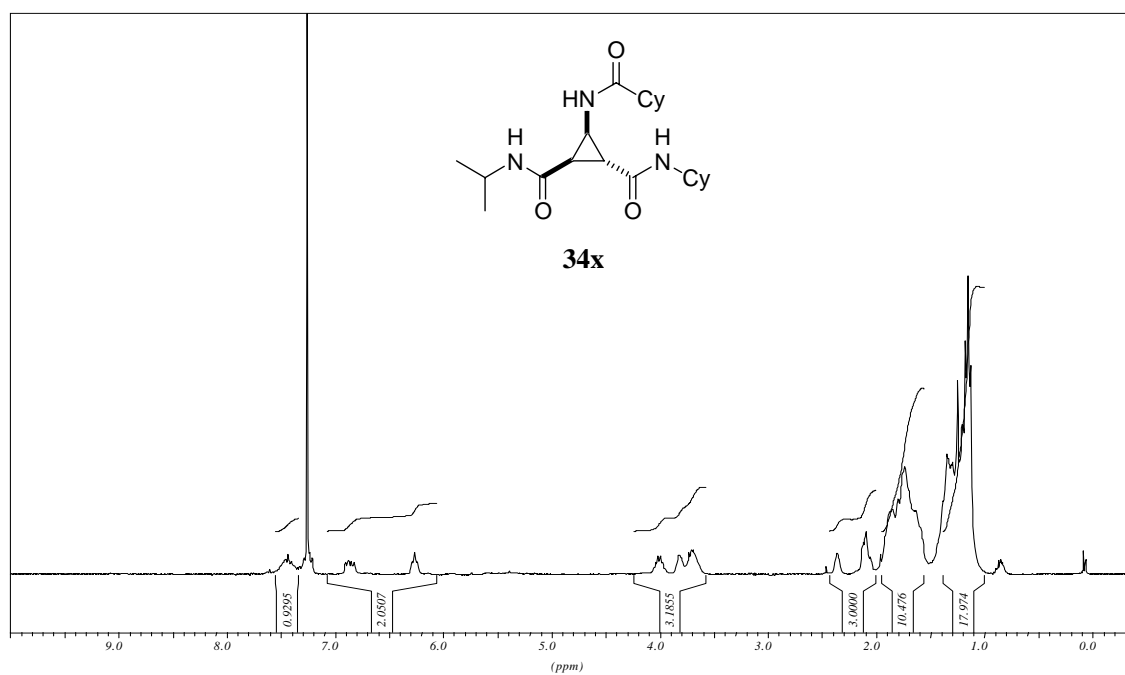
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-cyclohexancarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-*n*-propylamid (**34v**), HPLC, 220 nm



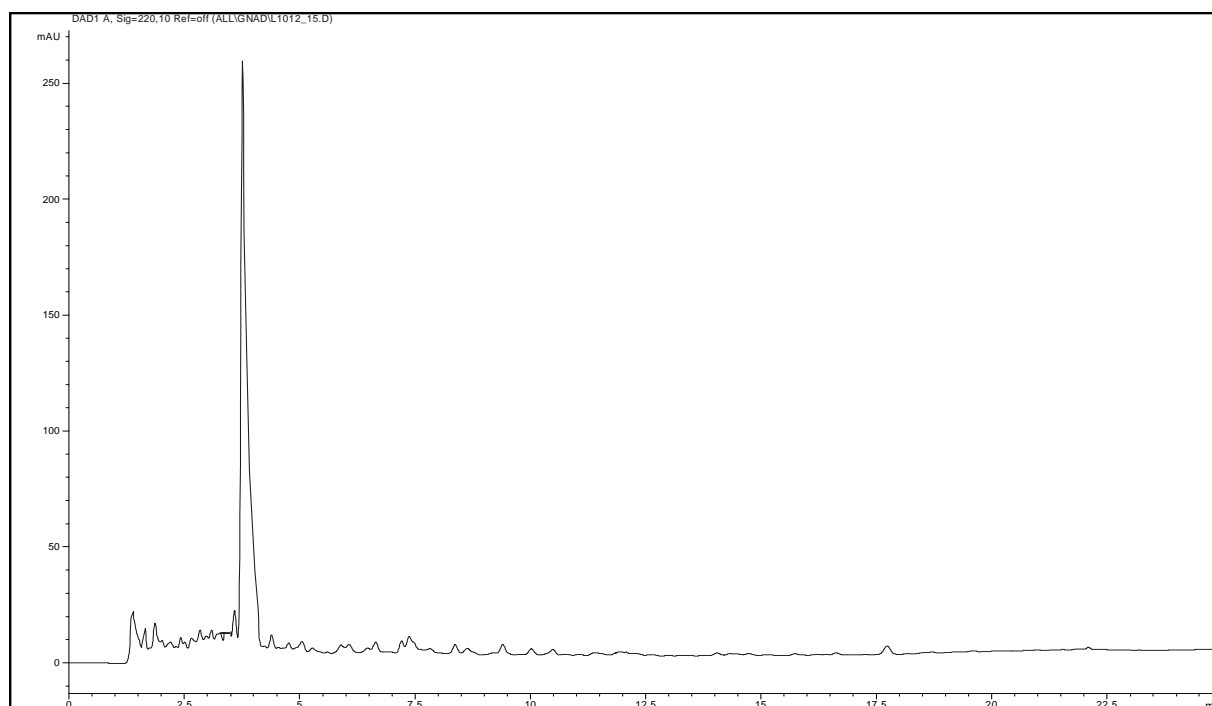
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Cyclohexancarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-benzyylamid (**34w**), CDCl₃, 250 MHz



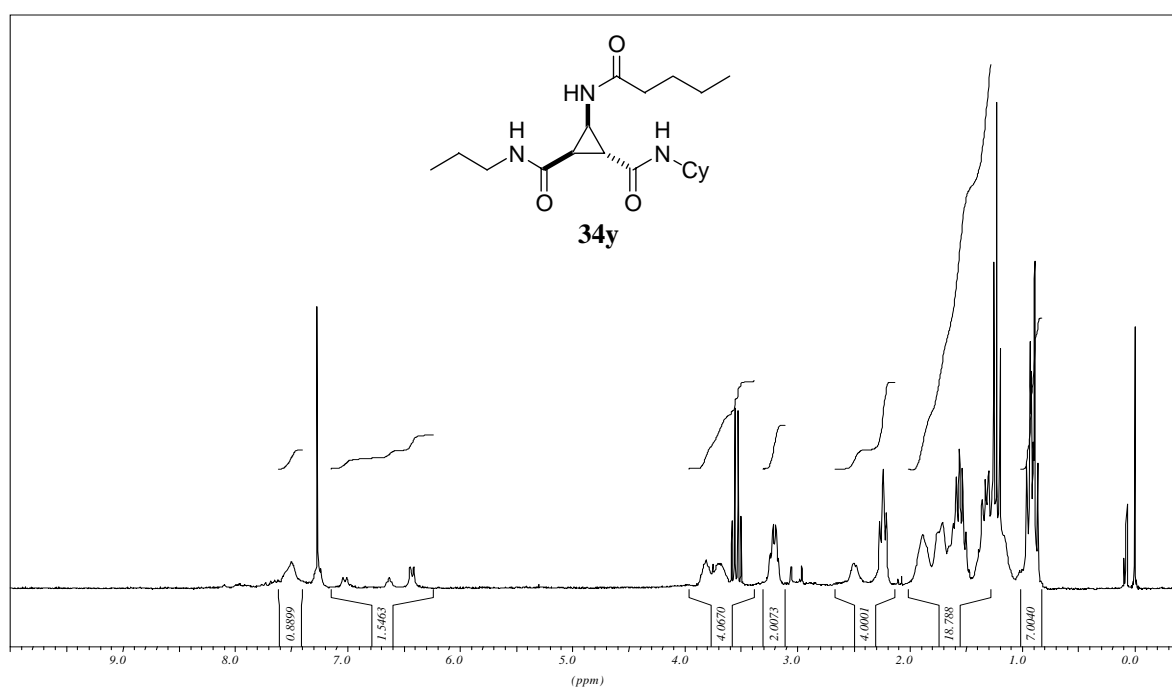
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Cyclohexancarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-benzyylamid (**34w**), HPLC, 220 nm



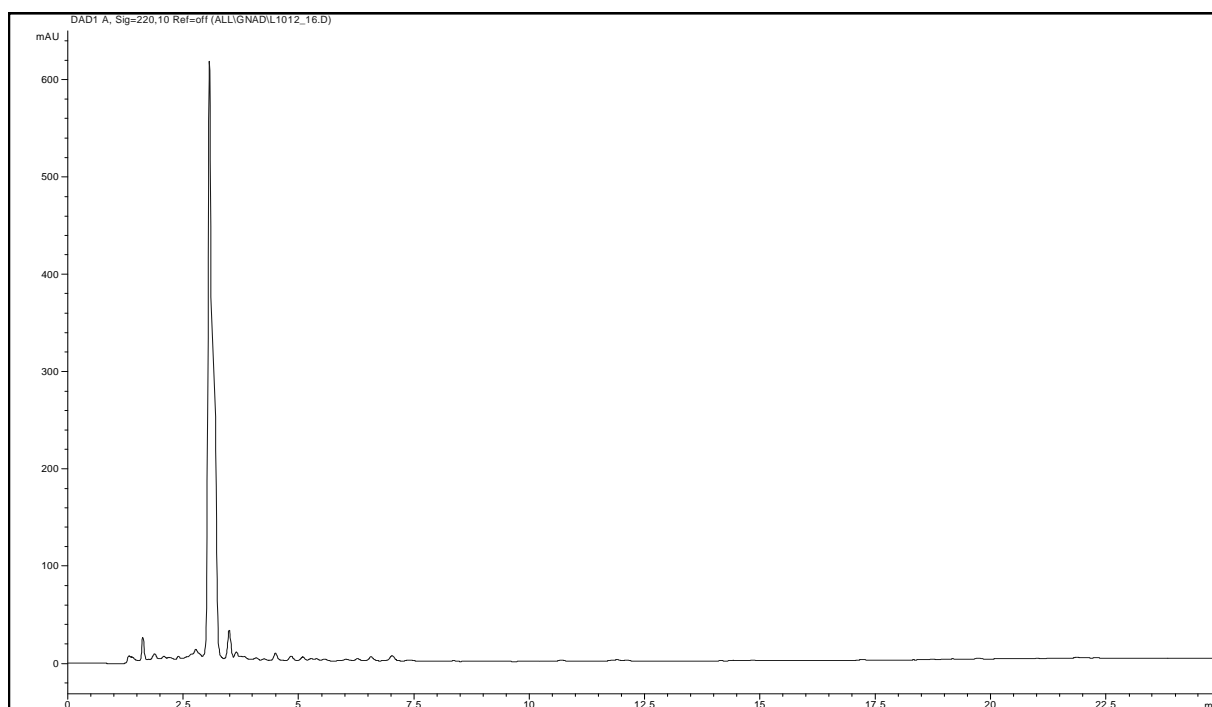
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Cyclohexancarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-isopropylamid (**34x**), CDCl₃, 300 MHz



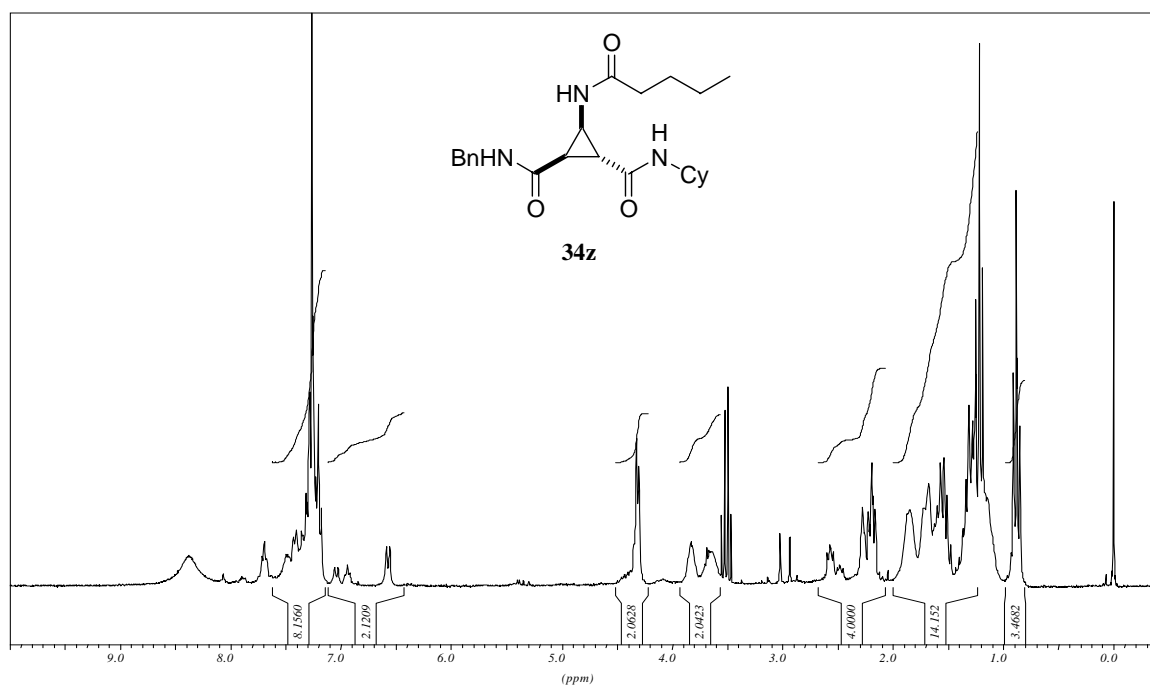
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Cyclohexancarbonylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-isopropylamid (**34x**), HPLC, 220 nm



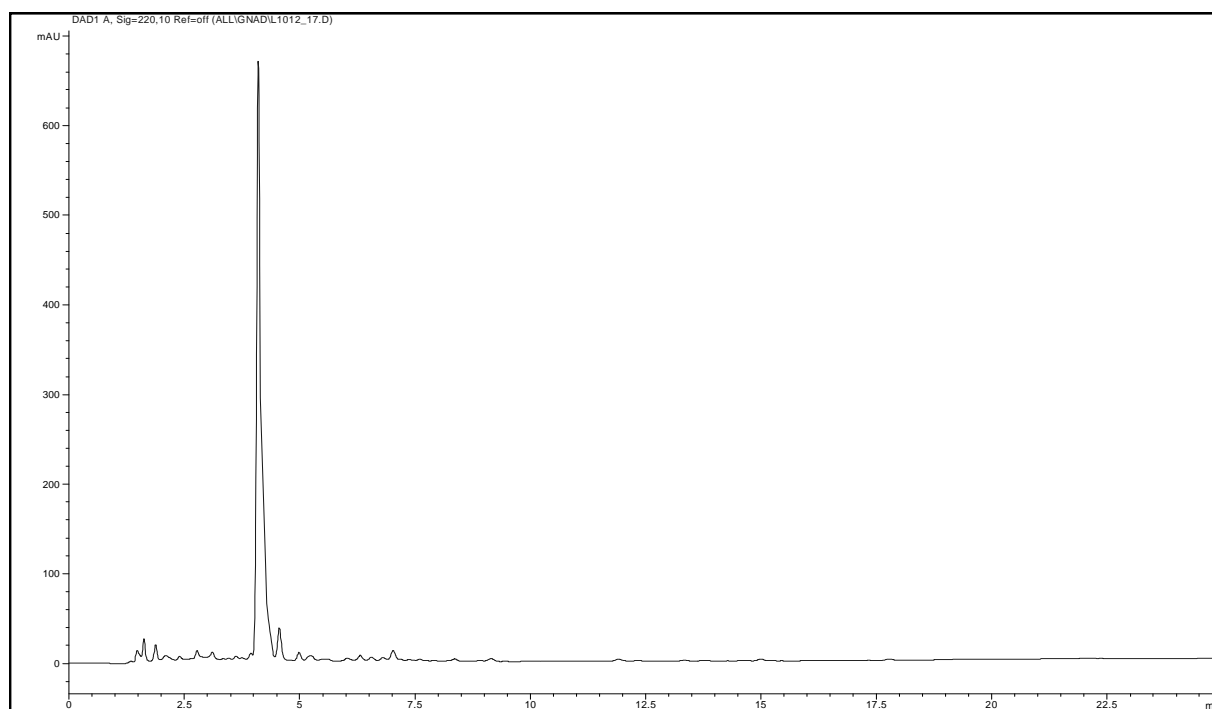
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-*n*-propylamid (**34y**), CDCl₃, 250 MHz



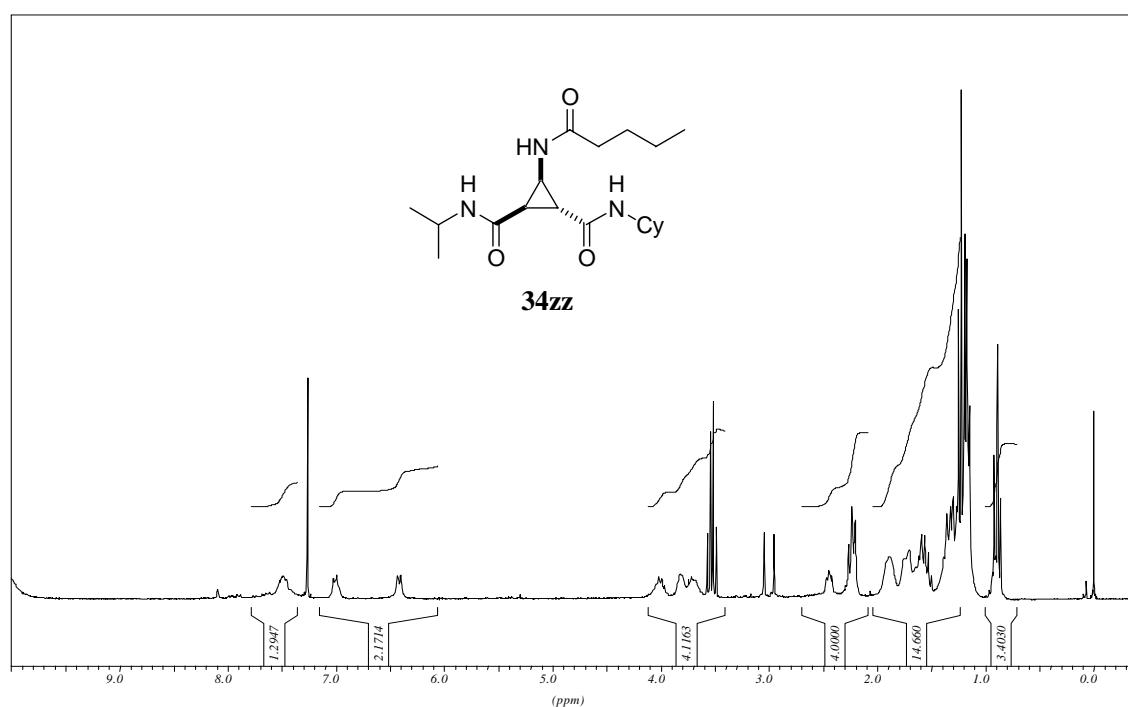
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-*n*-propylamid (**34y**), HPLC, 220 nm



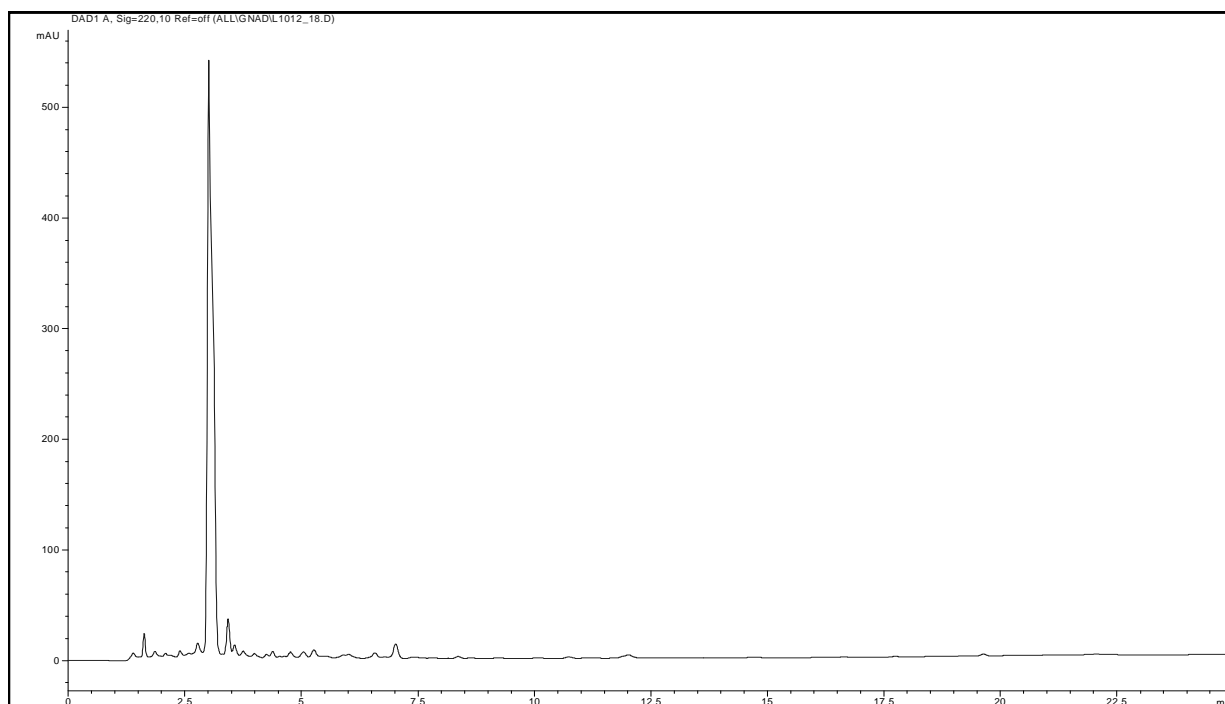
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-benzylamid (**34z**), CDCl₃, 250 MHz



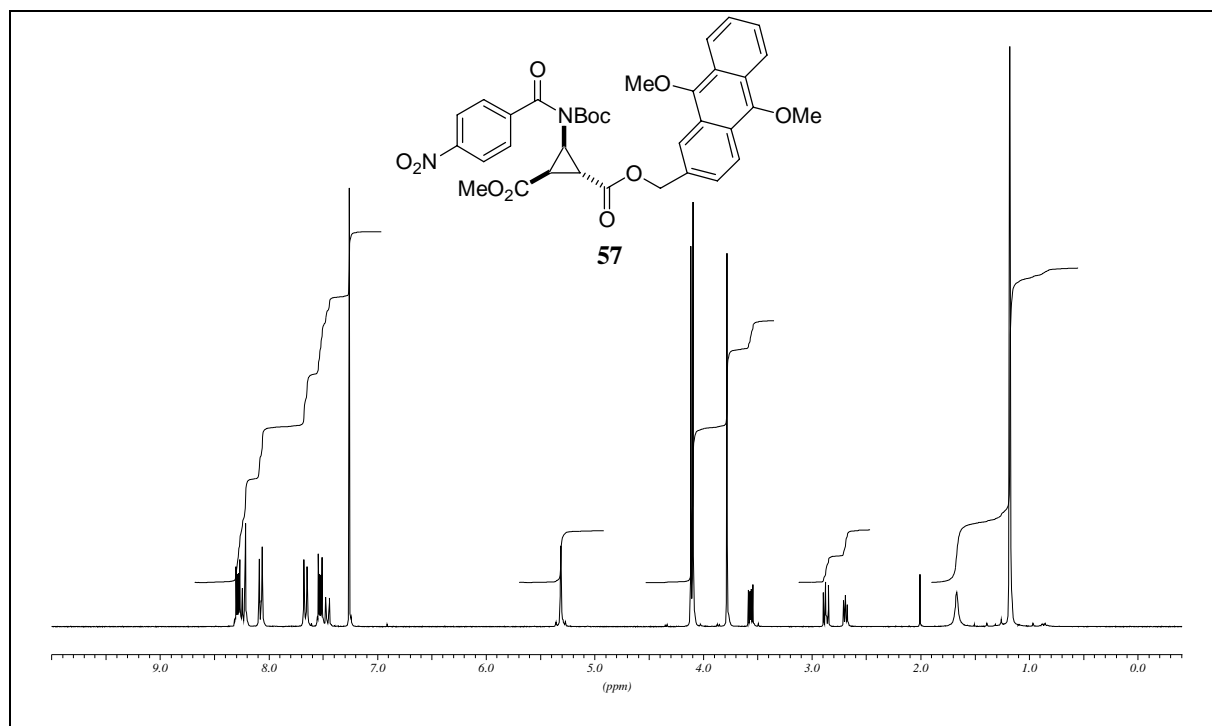
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-benzylamid (**34z**), HPLC, 220 nm



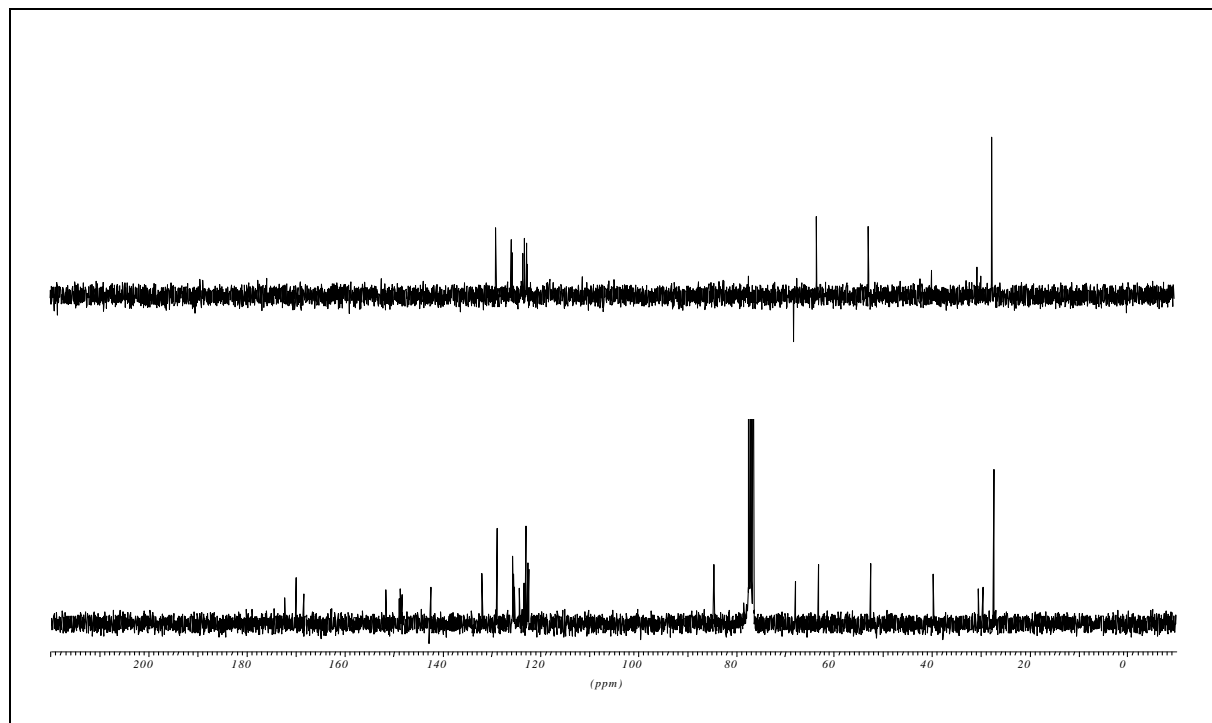
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-isopropylamid (**34zz**), CDCl₃, 250 MHz



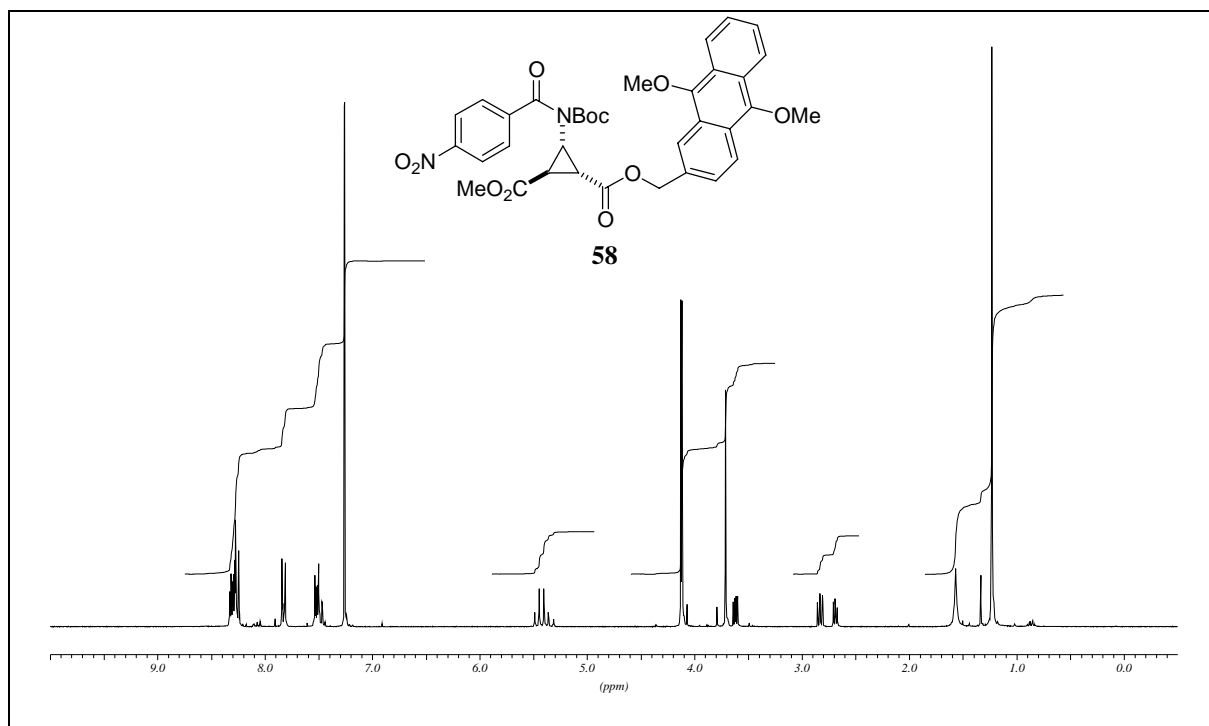
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-Pentanoylamino-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-cyclohexylamid-2-isopropylamid (**34zz**), HPLC, 220 nm



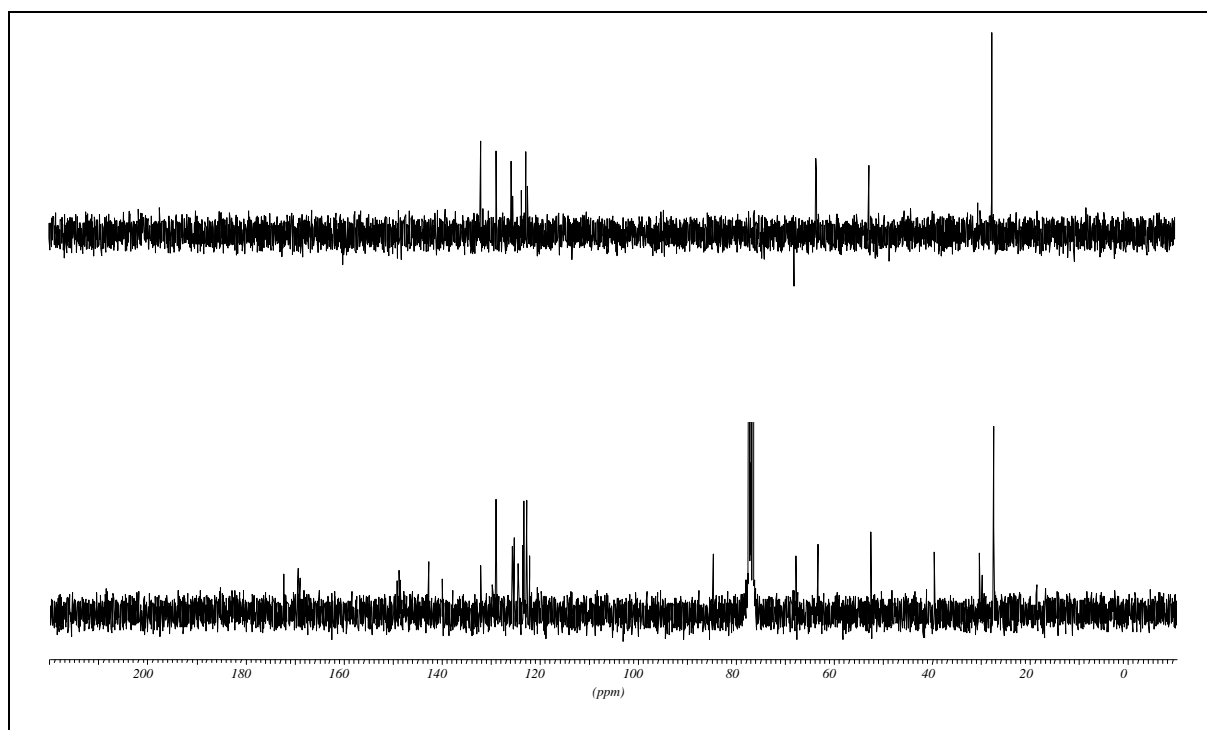
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-[*tert*-Butoxycarbonyl-(4-nitro-benzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester-2-methylester (**57**), CDCl₃, 300 MHz



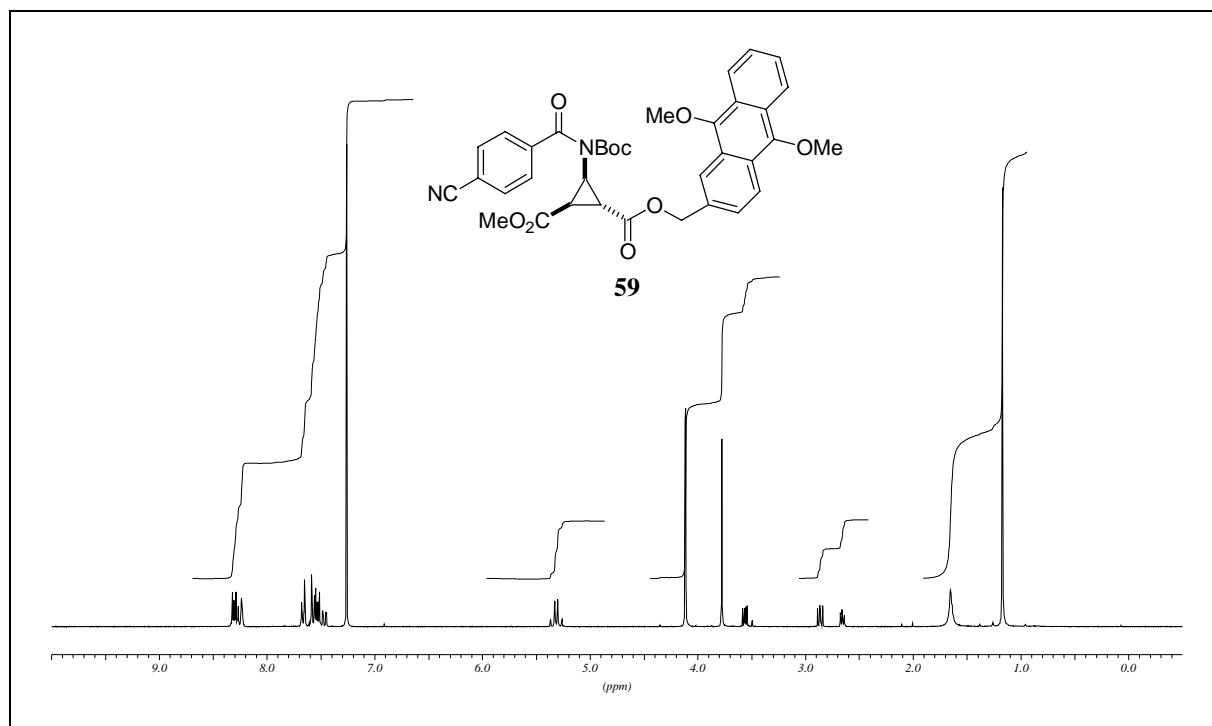
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-[*tert*-Butoxycarbonyl-(4-nitro-benzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester-2-methylester (**57**), CDCl₃, 75.5 MHz



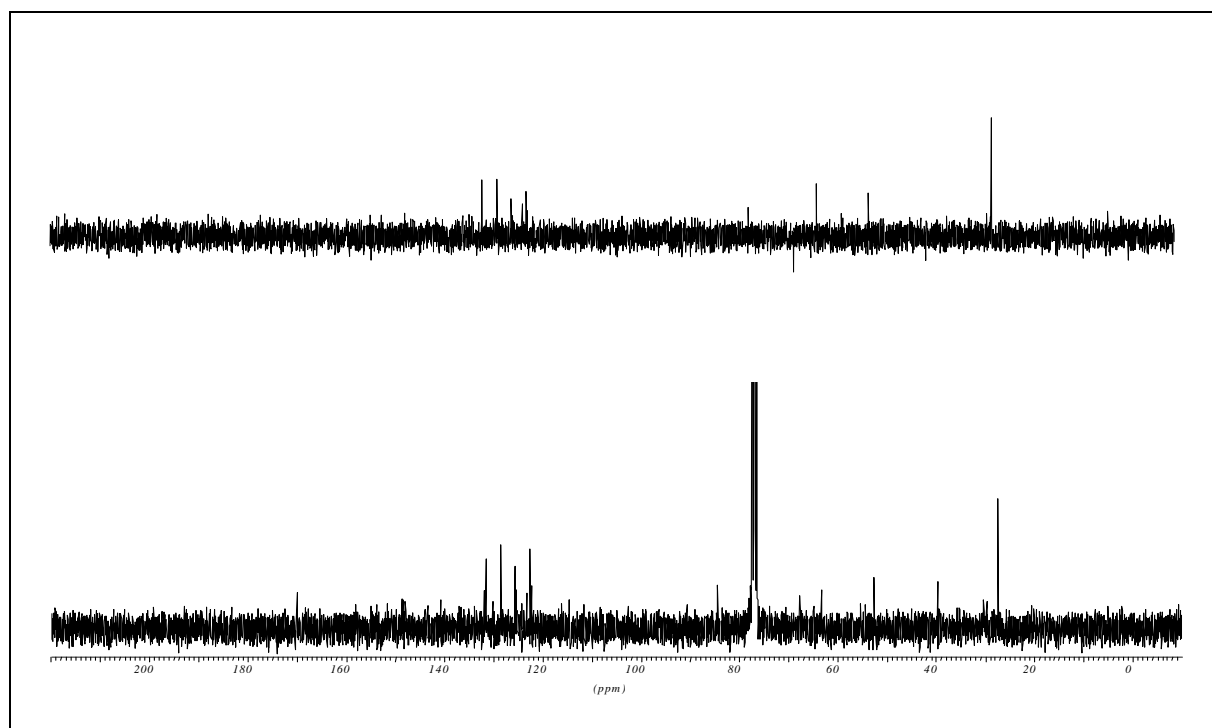
($1R^*$, $2R^*$, $3S^*$)-3-[*tert*-Butoxycarbonyl-(4-nitro-benzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl) ester-2-methylester (**58**), CDCl₃, 300 MHz



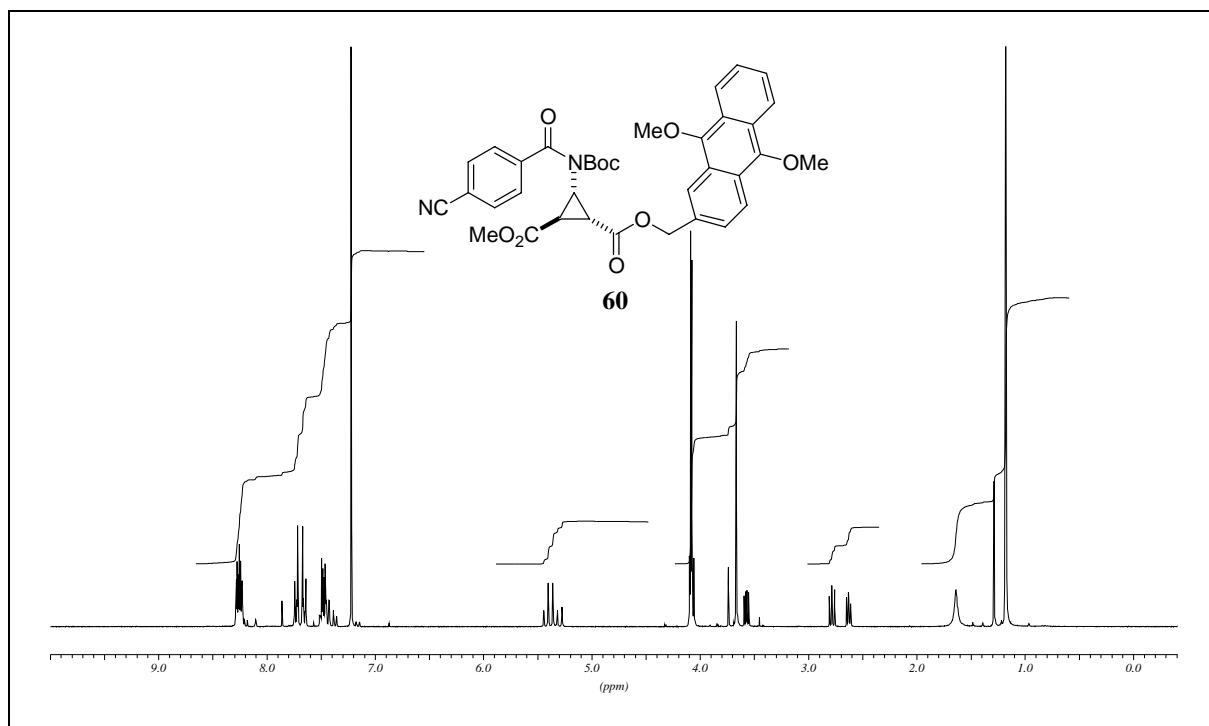
($1R^*$, $2R^*$, $3S^*$)-3-[*tert*-Butoxycarbonyl-(4-nitro-benzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl) ester-2-methylester (**58**), CDCl₃, 75.5 MHz



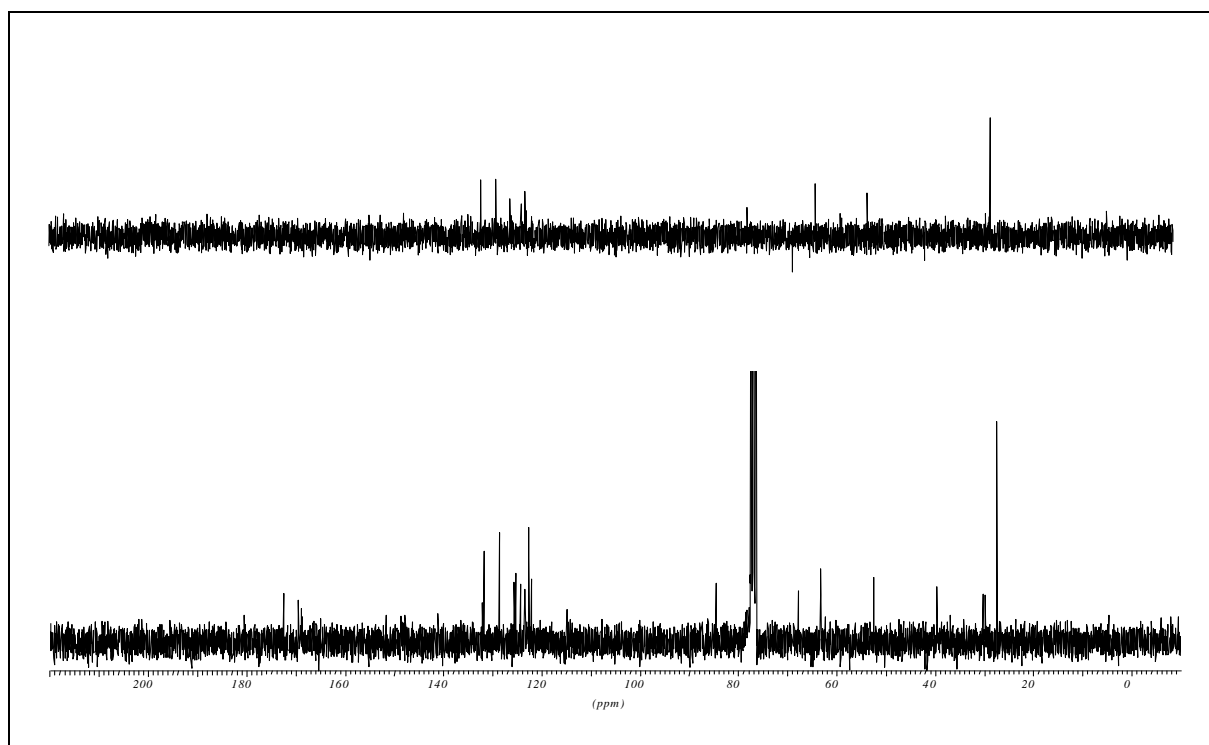
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-[*tert*-Butoxycarbonyl]-(4-Cyanobenzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester-2-methylester (**59**), CDCl₃, 300 MHz



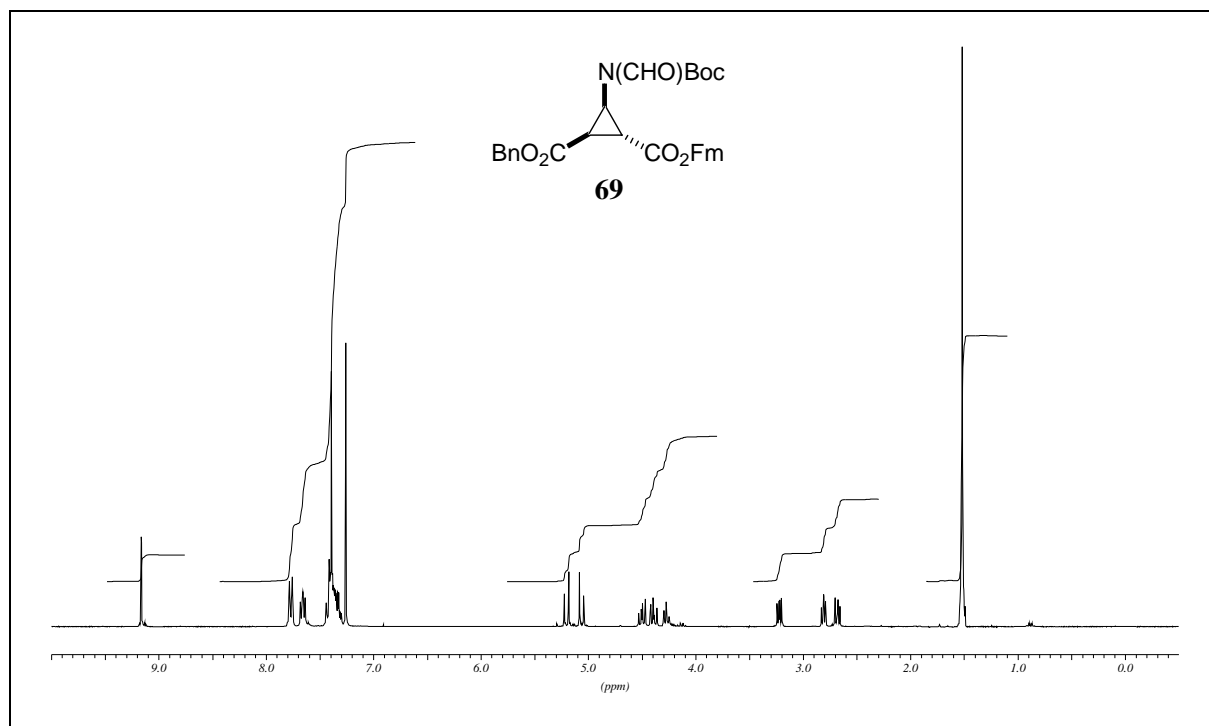
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-[*tert*-Butoxycarbonyl]-(4-Cyanobenzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester-2-methylester (**59**), CDCl₃, 75.5 MHz



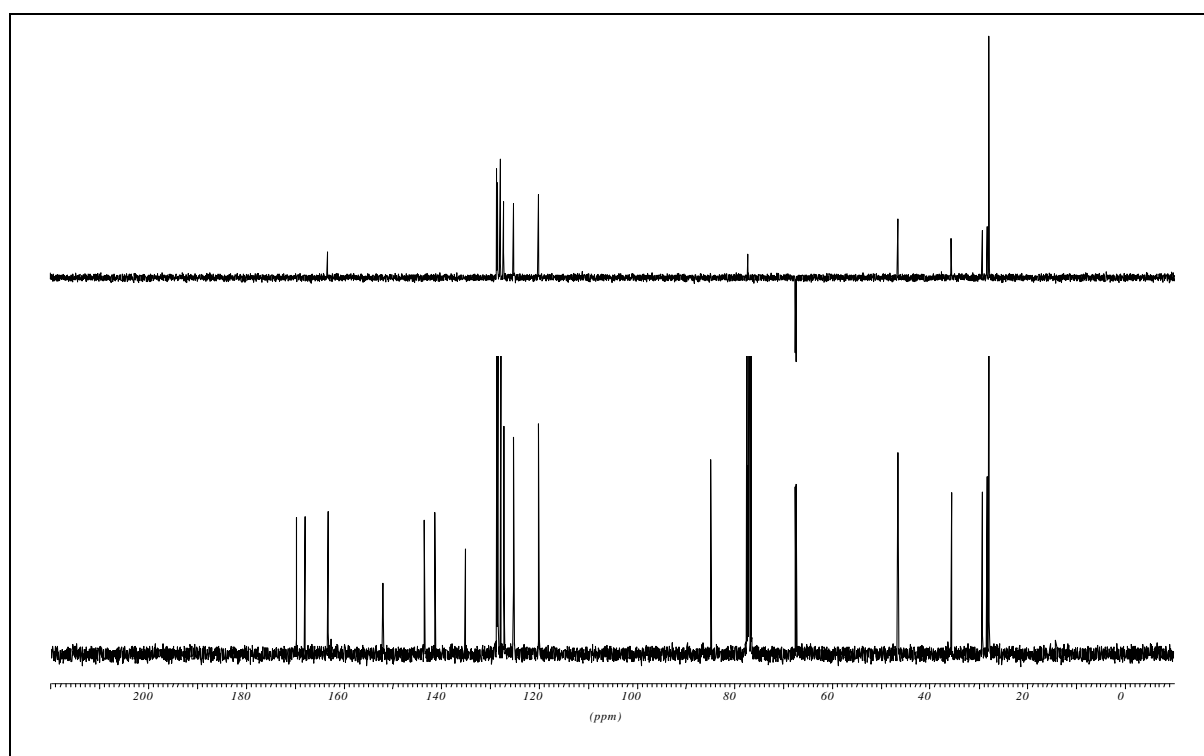
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-[*tert*-Butoxycarbonyl-(4-Cyanobenzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester-2-methylester (**60**), CDCl₃, 300 MHz



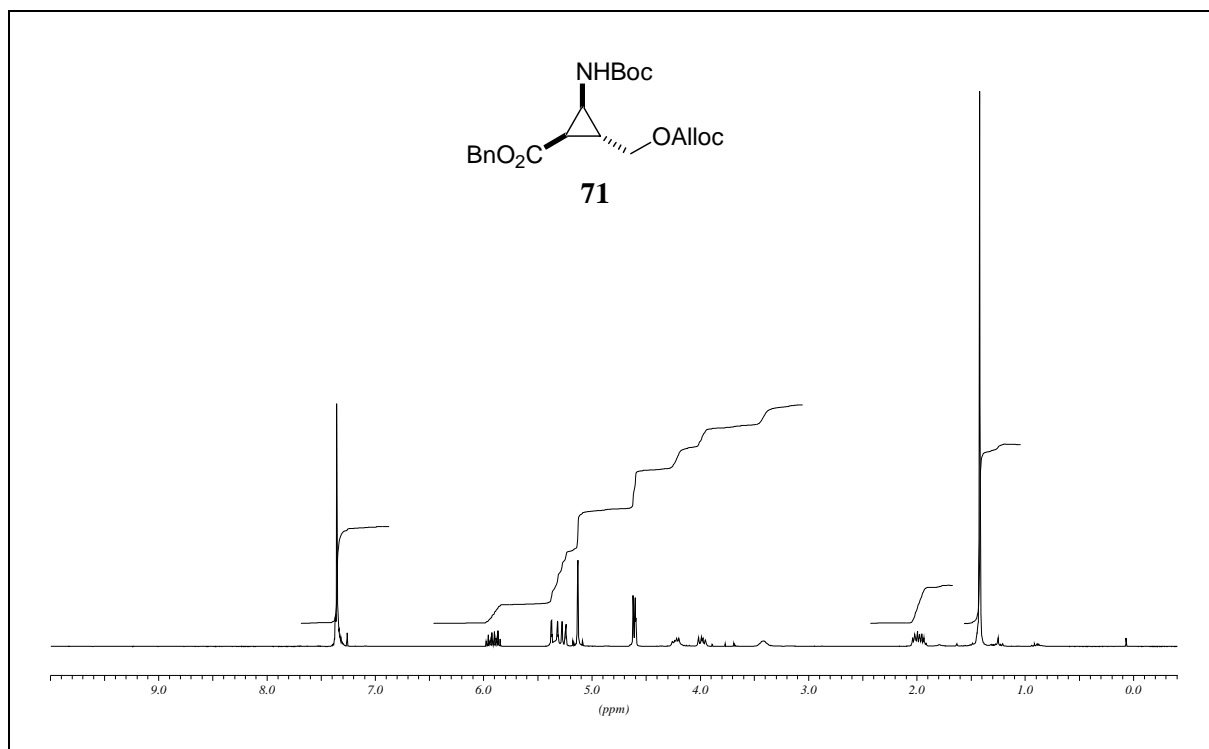
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-[*tert*-Butoxycarbonyl-(4-Cyanobenzoyl)-amino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-(9,10-dimethoxy-anthracen-2-ylmethyl)-ester-2-methylester (**60**), CDCl₃, 75.5 MHz



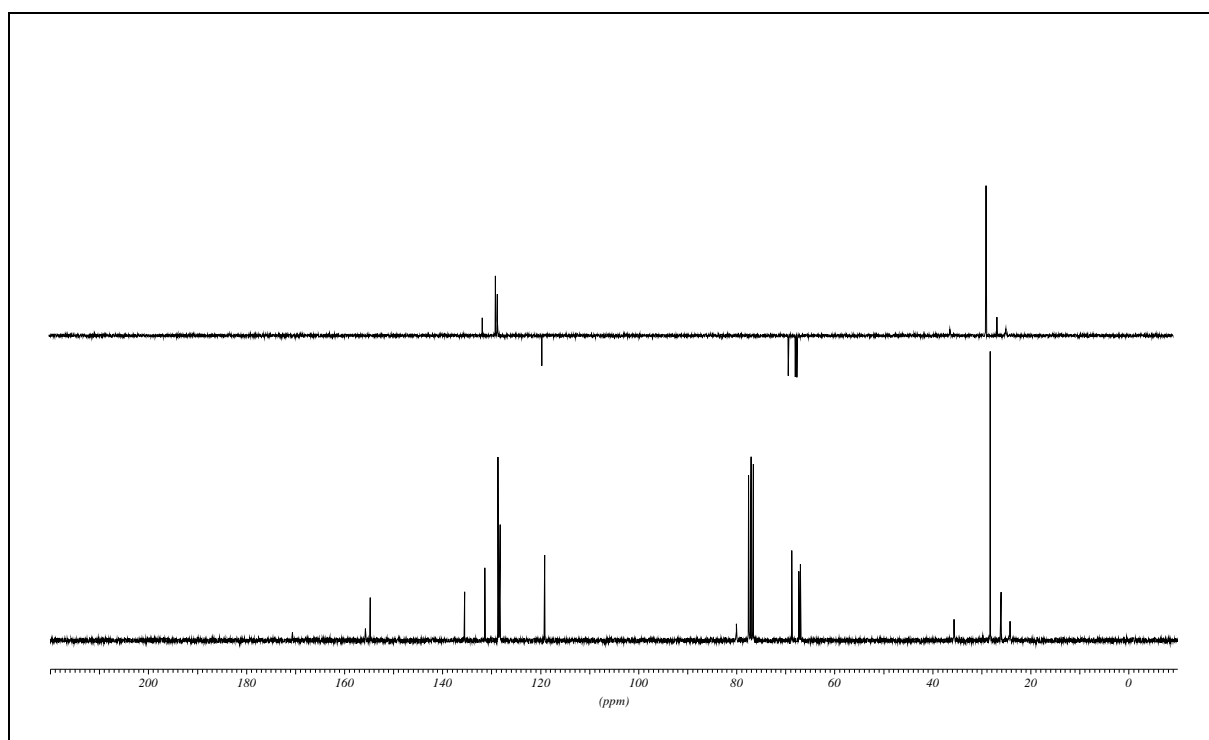
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-formylaminocyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-fluorenmethylester-2-benzylester (**69**), CDCl₃, 300 MHz



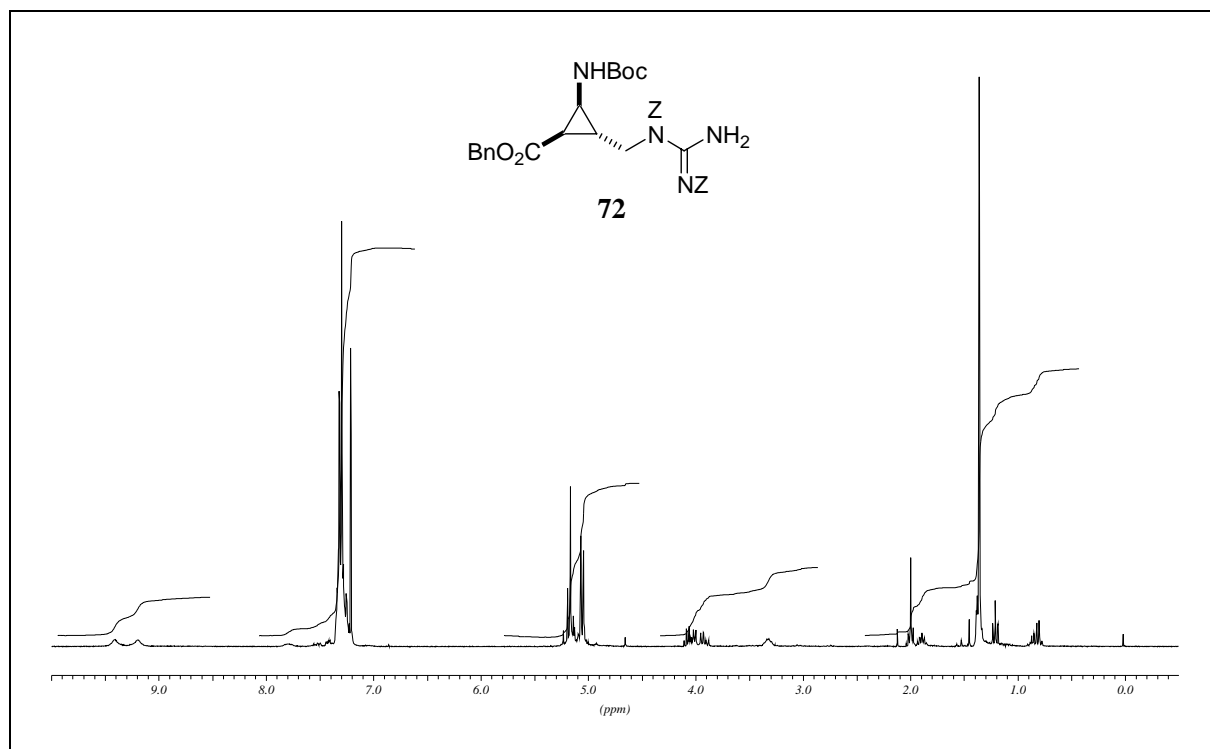
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-3-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-formylaminocyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-fluorenmethylester-2-benzylester (**69**), CDCl₃, 75.5 MHz



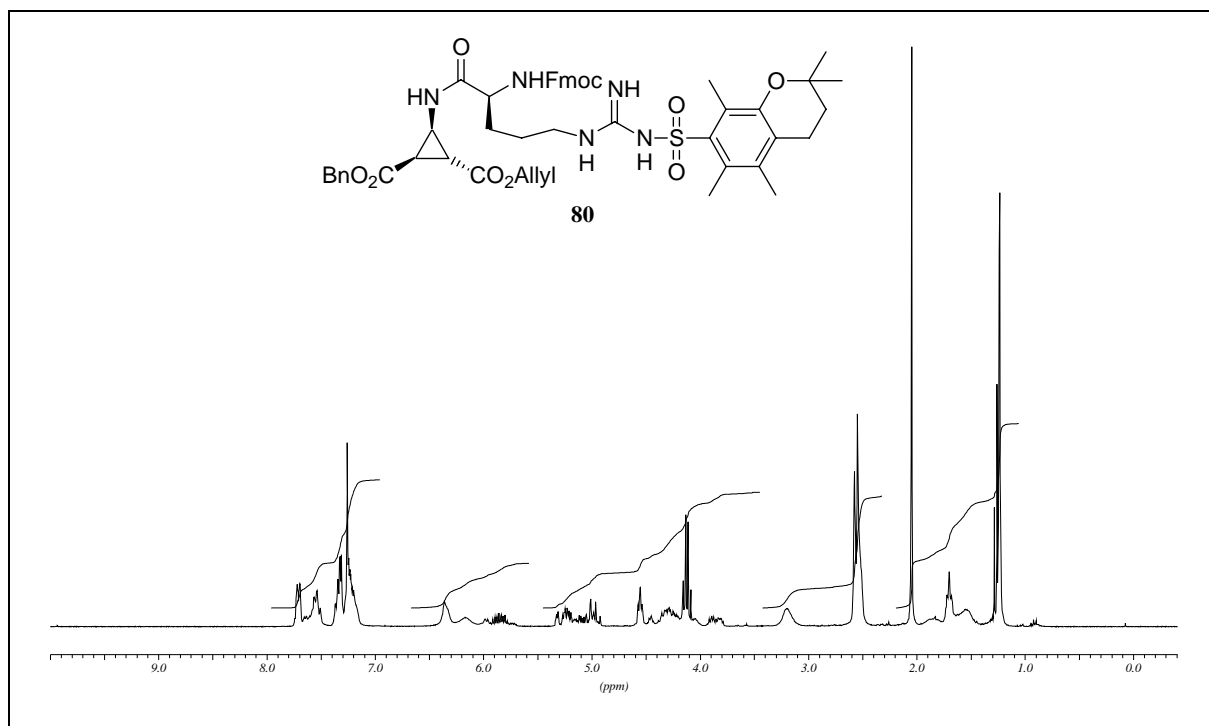
(1*R**, 2*R**, 3*S**)-2-Allyloxycarbonyloxymethyl-3-tert-butoxycarbonylamino-cyclopropanecarbonsäurebenzylester (**71**), CDCl₃, 300 MHz



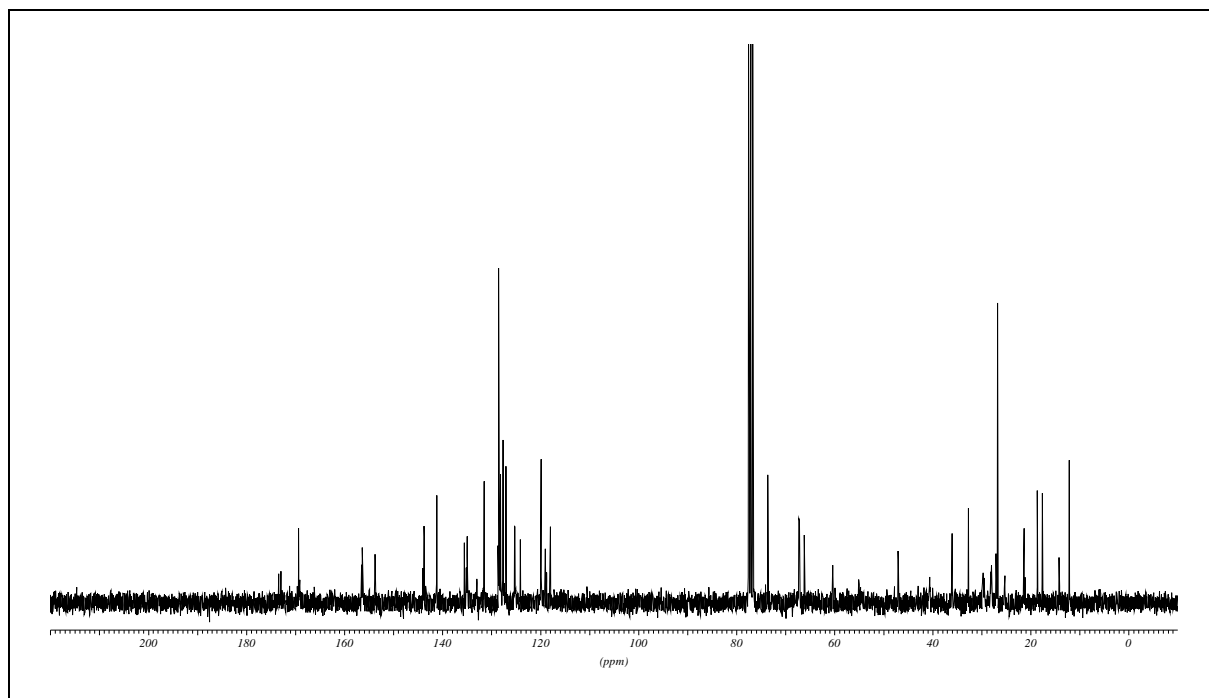
(1*R**, 2*R**, 3*S**)-2-Allyloxycarbonyloxymethyl-3-tert-butoxycarbonylamino-cyclopropanecarbonsäurebenzylester (**71**), CDCl₃, 75.5 MHz



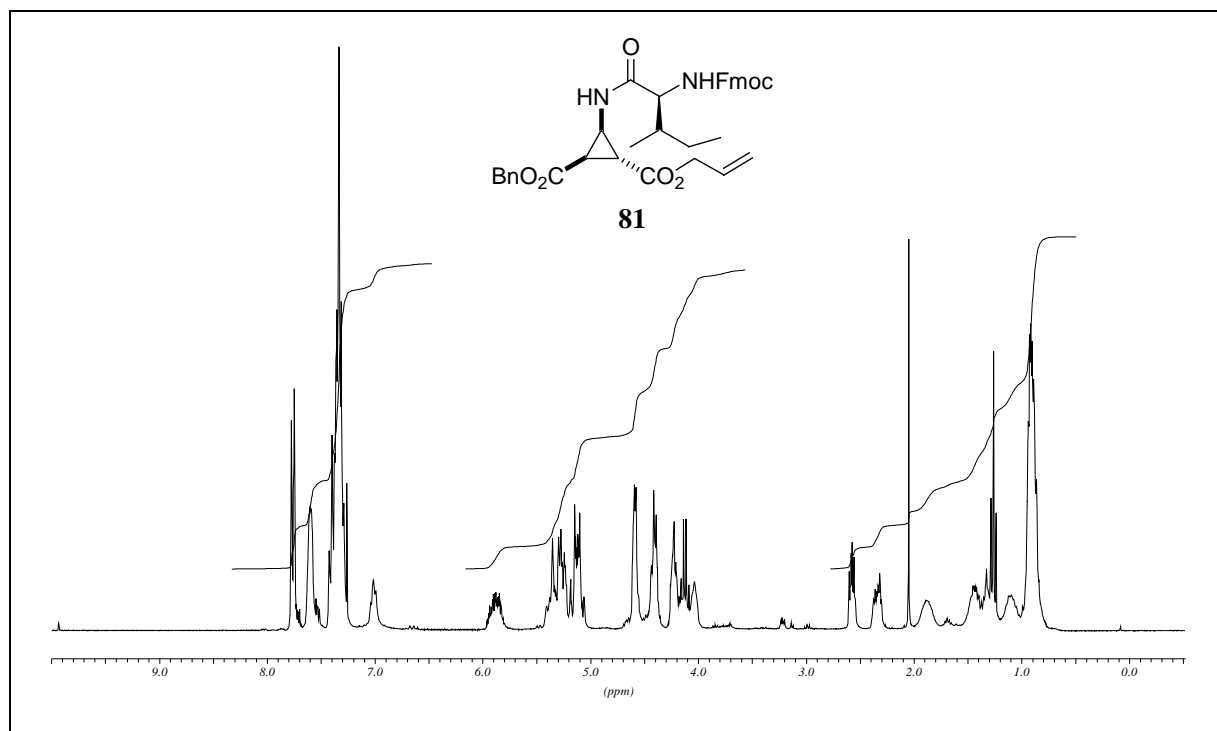
(1*R**, 2*S**, 3*S**)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-(*N,N'*-dibenzoyloxycarbonyl-guanidino-methyl)-cyclopropanecarboxylic acid benzylester (**72**), CDCl₃, 300 MHz



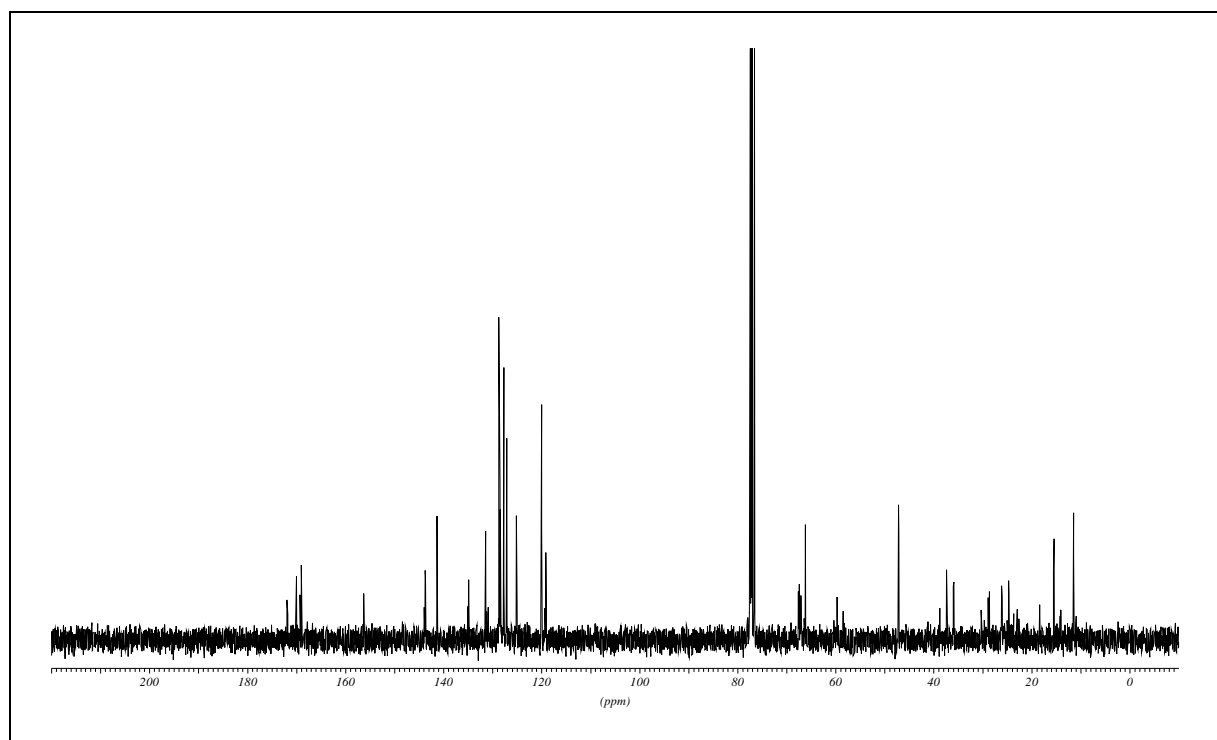
(1*R**, 2*R**, 3*S**, 2' *S*')-3-[2-(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-5-(*N*'-pentamethyl-chroman-guanidino)-pentanoylamino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-allyl-ester-2-benzylester (**80**), CDCl_3 , 300 MHz



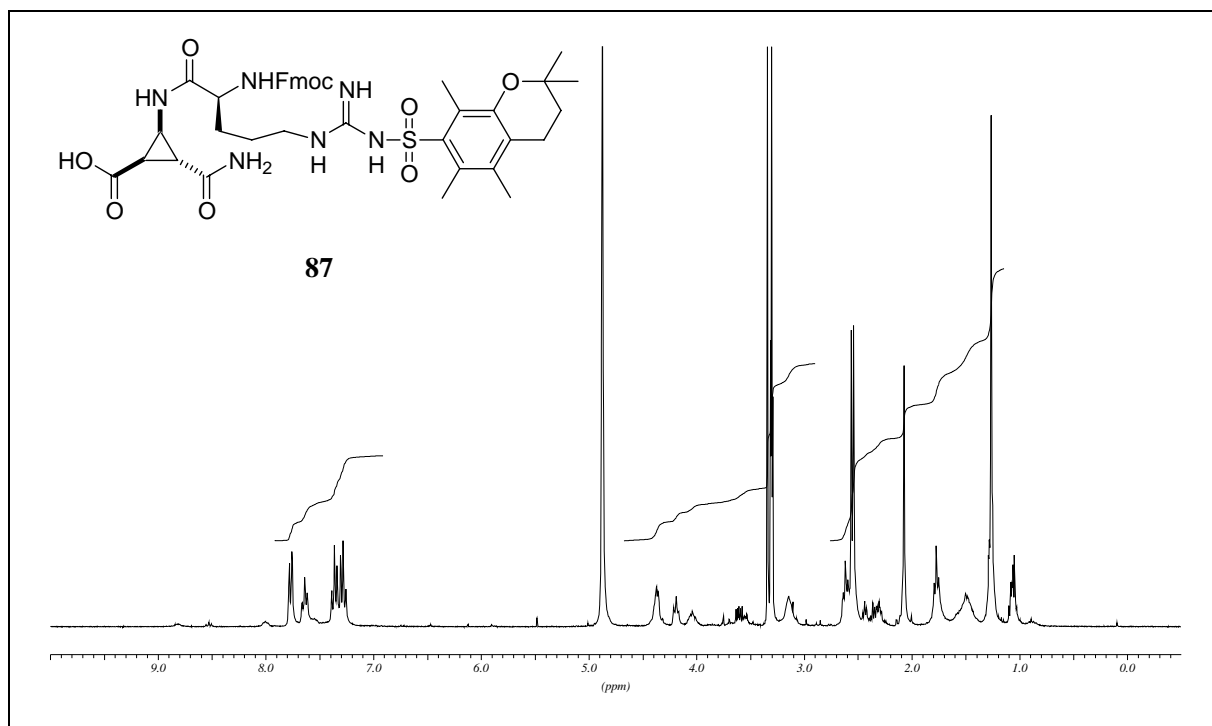
(1*R**, 2*R**, 3*S**, 2' *S*')-3-[2-(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-5-(*N*'-pentamethyl-chroman-guanidino)-pentanoylamino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-allyl-ester-2-benzylester (**80**), CDCl_3 , 75.5 MHz



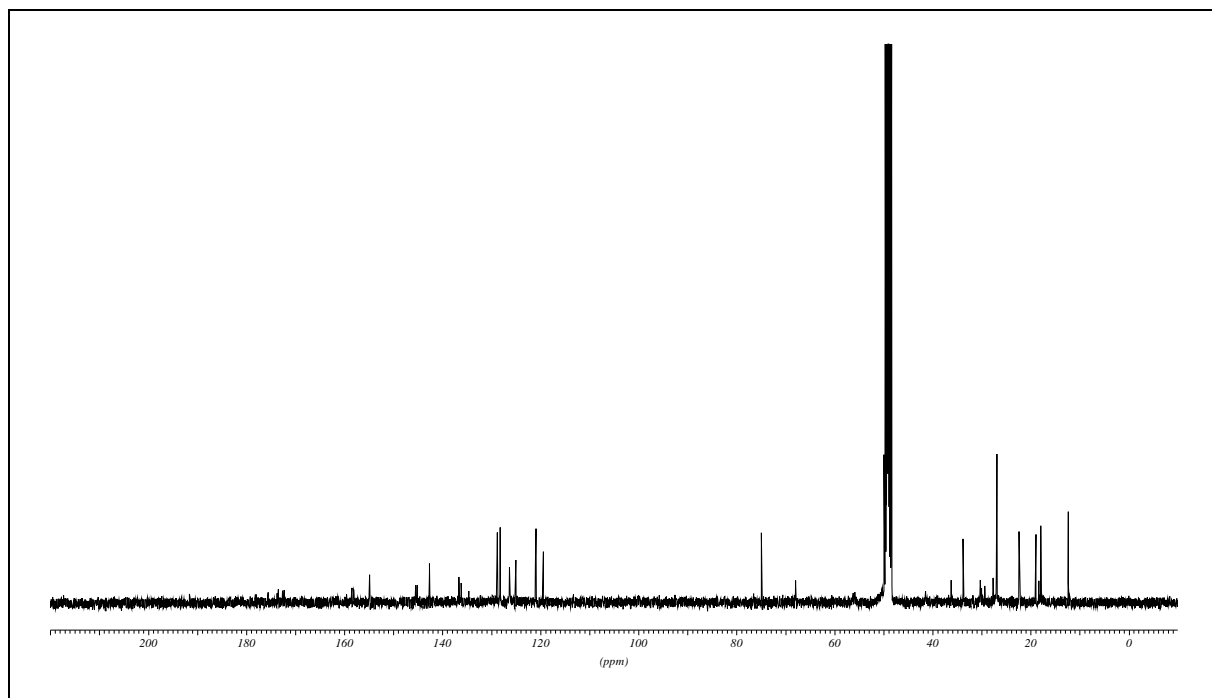
(1*R**, 2*R**, 3*S**, 2'*S*, 3'*S*)-3-[2-(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-allylester-2-benzylester (**81**), CDCl₃, 300 MHz



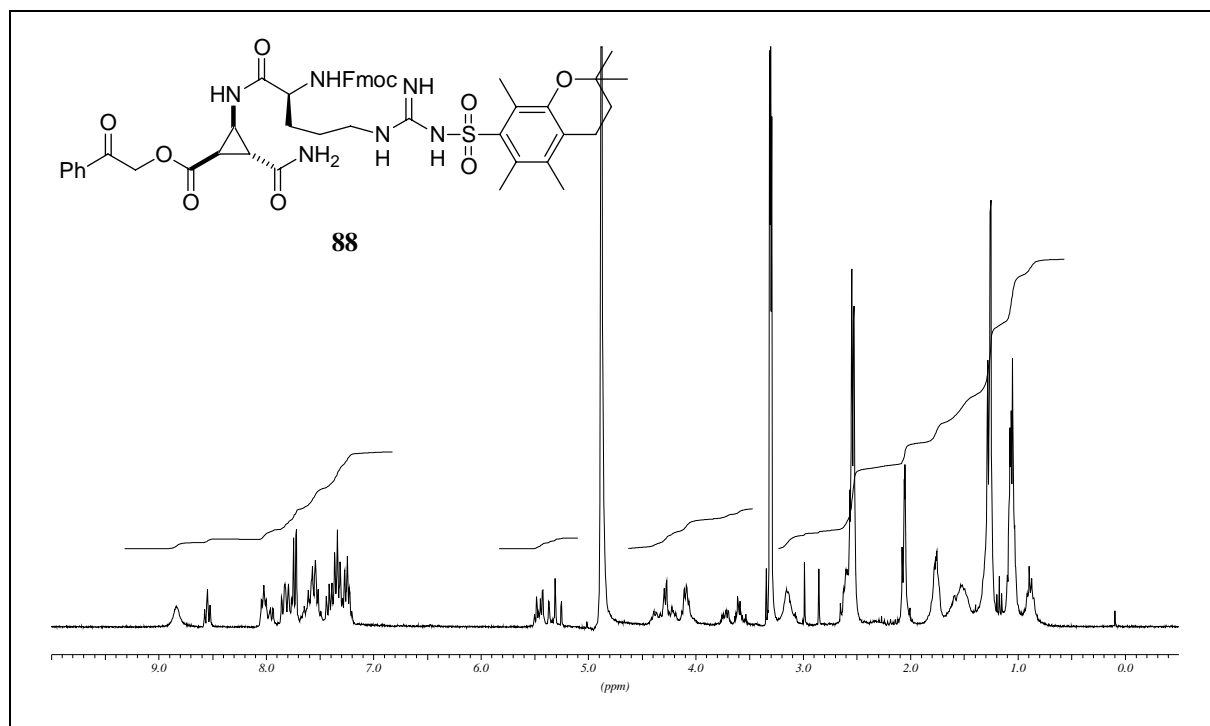
(1*R**, 2*R**, 3*S**, 2'*S*, 3'*S*)-3-[2-(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-3-methyl-pentanoylamino]-cyclopropan-1,2-dicarbonsäure-1-allylester-2-benzylester (**81**), CDCl₃, 75.5 MHz



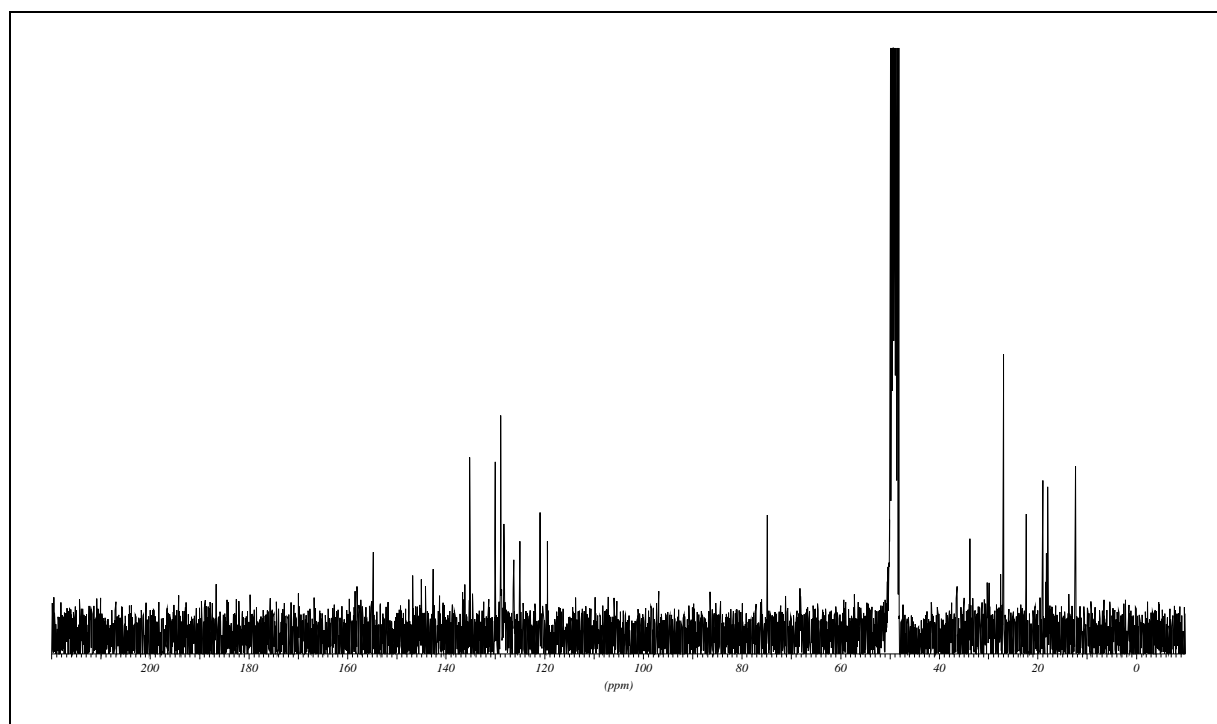
(1*R**, 2*R**, 3*S**, 2'*S*')-2-Carbamoyl-3-[2-(9*H*-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-5-(*N*'-pentamethylchroman-guanidino)-pentanoylamino]-cyclopropanecarbonsäure (**87**), CD₃OD, 300 MHz



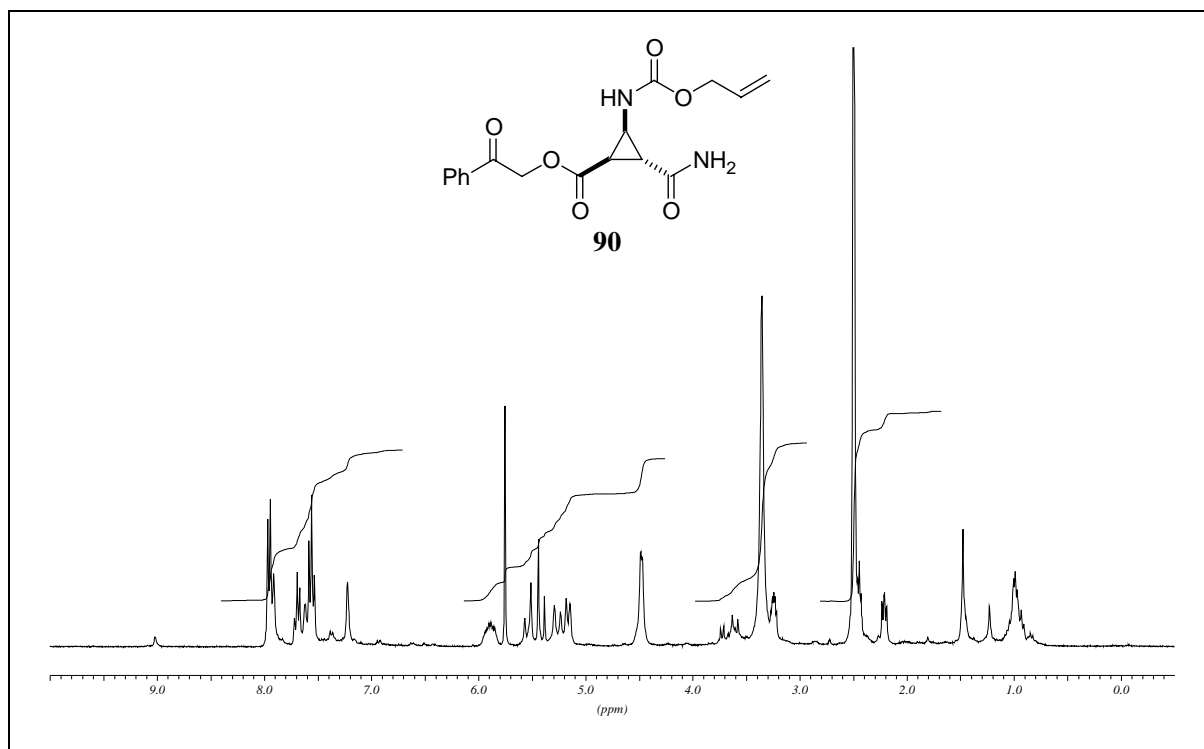
(1*R**, 2*R**, 3*S**, 2'*S*')-2-Carbamoyl-3-[2-(9*H*-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-5-(*N*'-pentamethylchroman-guanidino)-pentanoylamino]-cyclopropanecarbonsäure (**87**), CD₃OD, 75.5 MHz



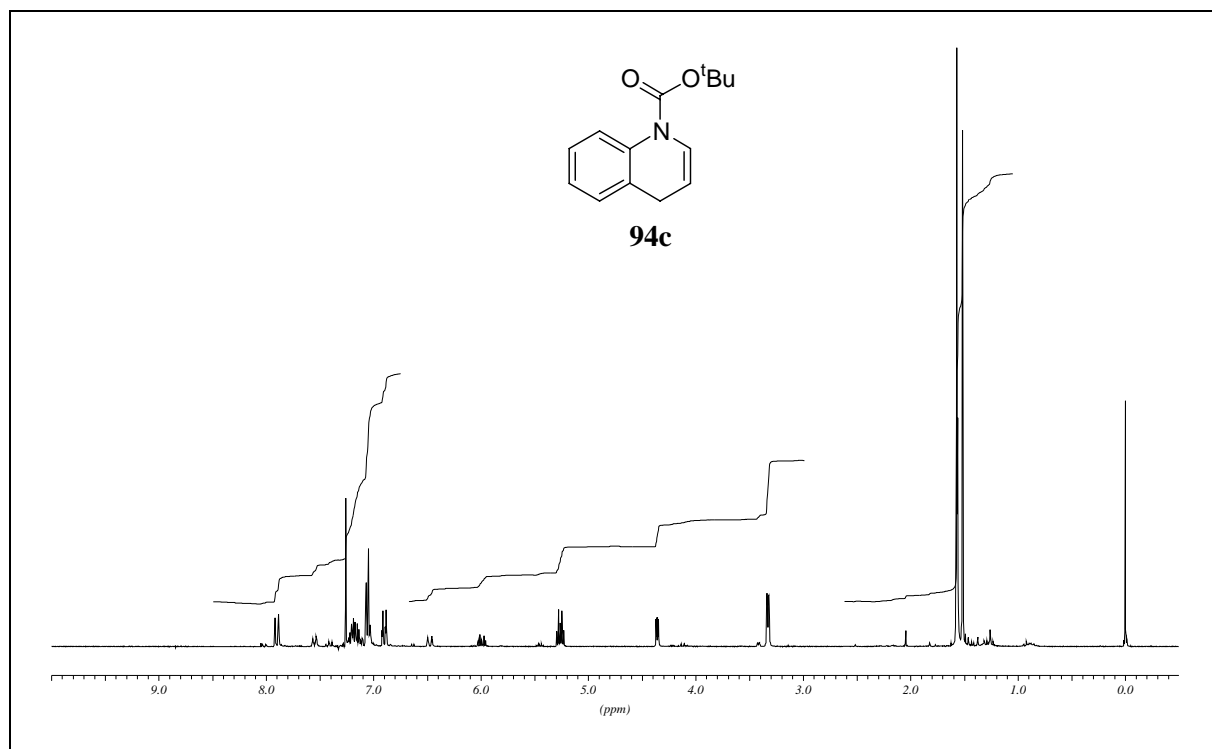
(1*R**, 2*R**, 3*S**, 2'*S*)-2-Carbamoyl-3-[2-(9*H*-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-5-(*N*'-pentamethylchroman-guanidino)-pentanoylamino]-cyclopropanecarbonsäurephenacyl-ester (**88**), CD_3OD , 300 MHz



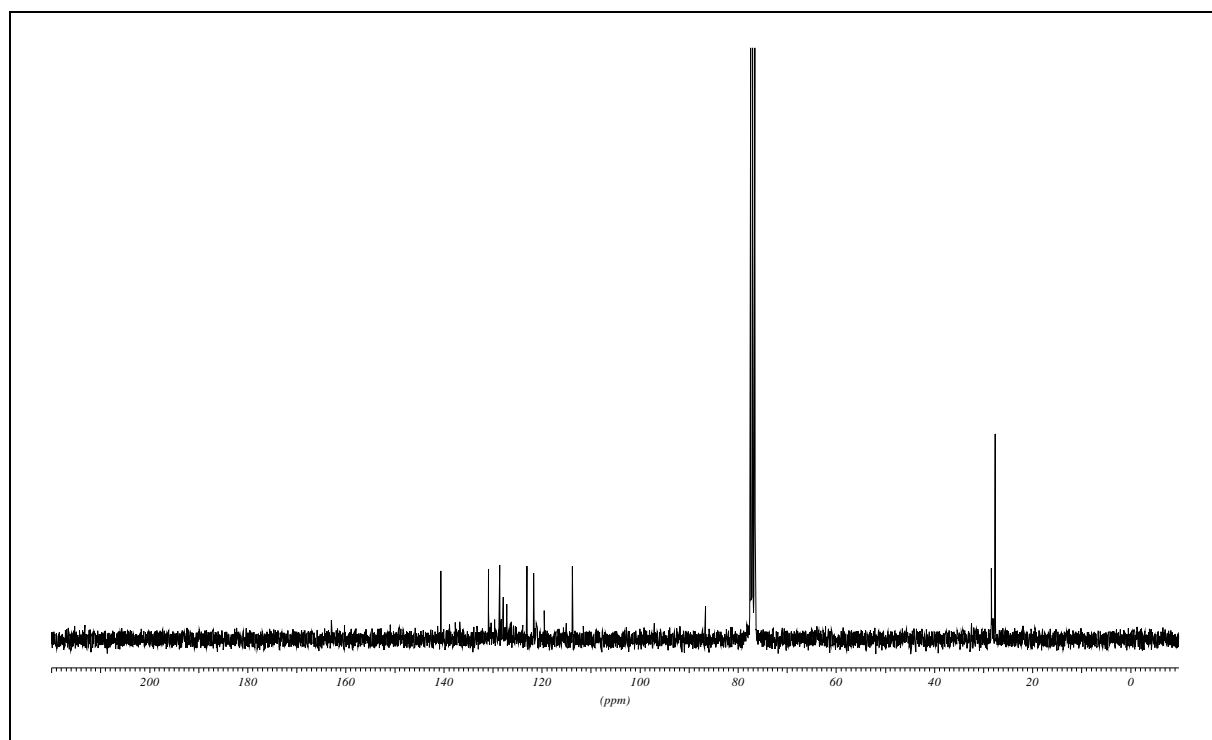
(1*R**, 2*R**, 3*S**, 2'*S*)-2-Carbamoyl-3-[2-(9*H*-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-5-(*N*'-pentamethylchroman-guanidino)-pentanoylamino]-cyclopropanecarbonsäurephenacyl-ester (**88**), CD_3OD , 300 MHz



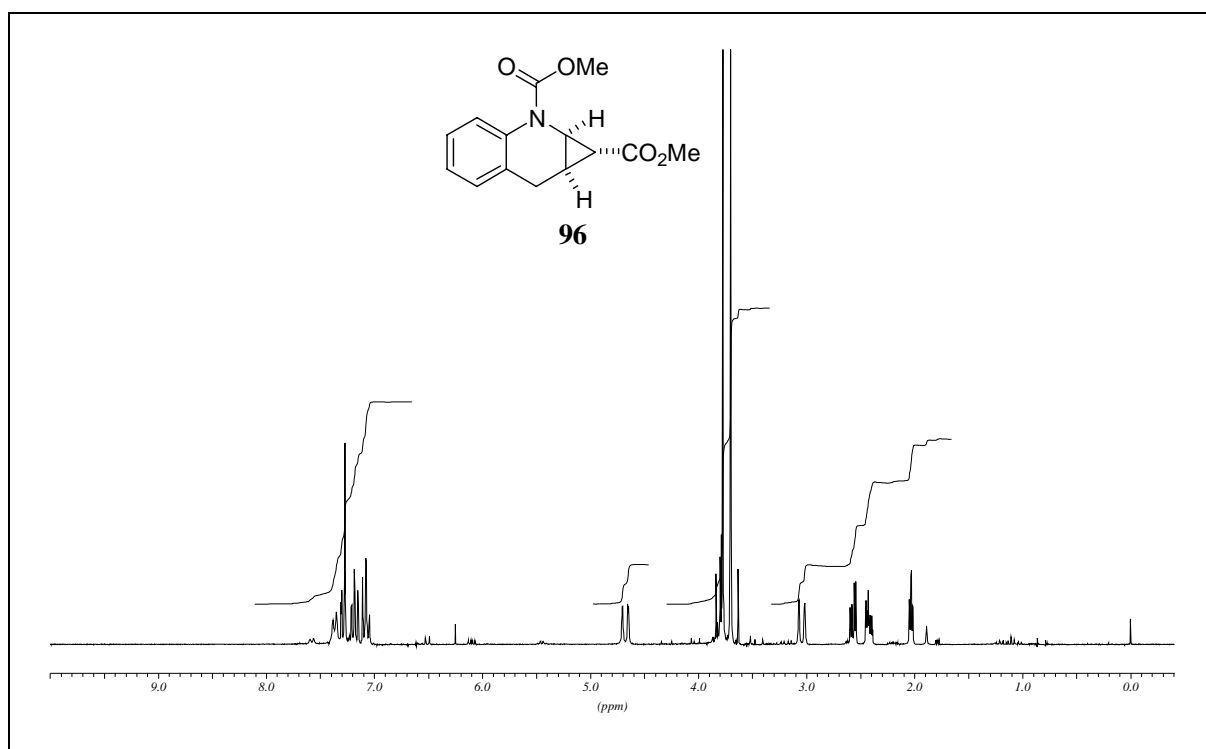
(1*R**, 2*S**, 3*R**)-2-Allyloxycarbonylamino-3-carbamoyl-cyclopropanecarbonsäure-1-phenacyl-ester (**90**), DMSO, 300 MHz



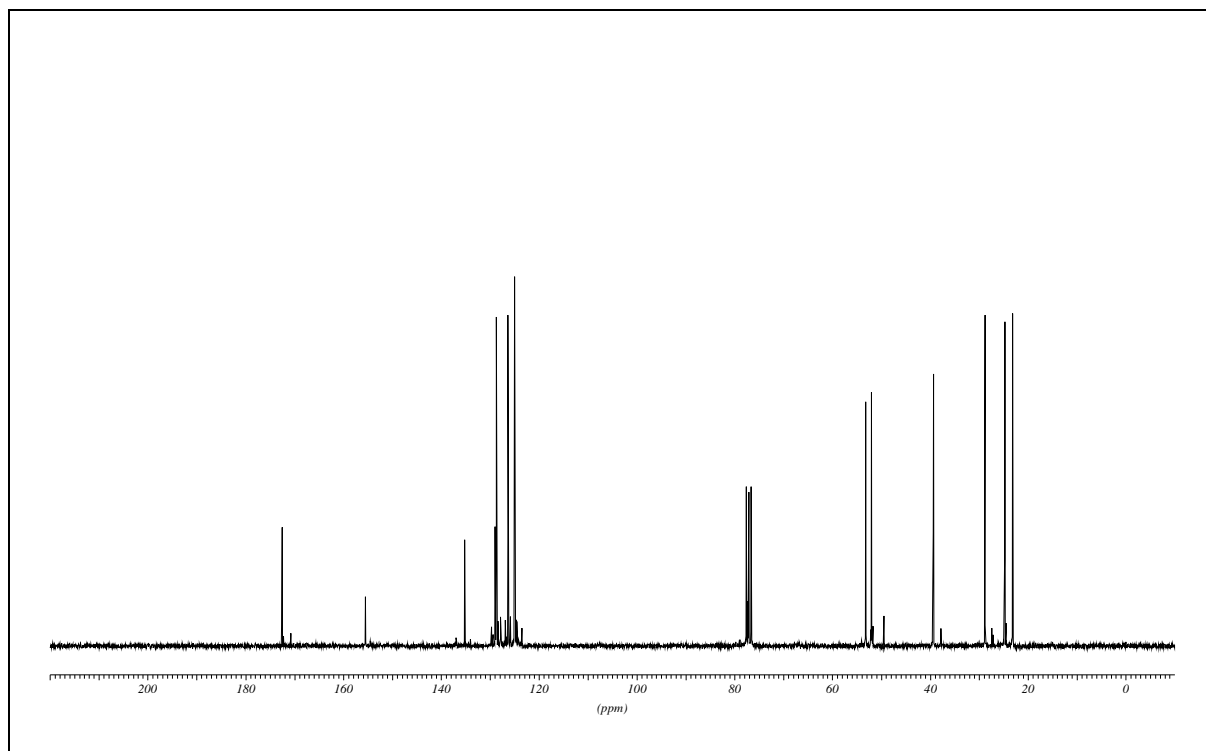
4*H*-Chinolin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (**94c**), CDCl₃, 250 MHz



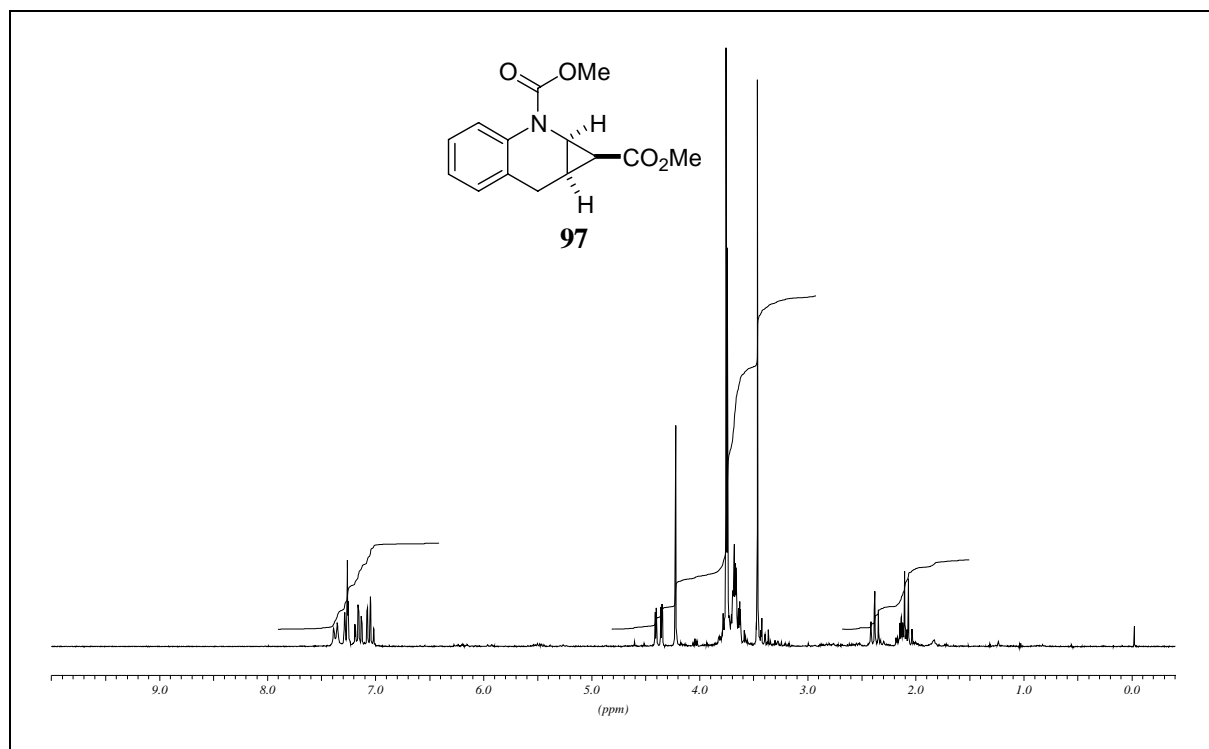
4*H*-Chinolin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester (**94c**) CDCl₃, 75.5 MHz



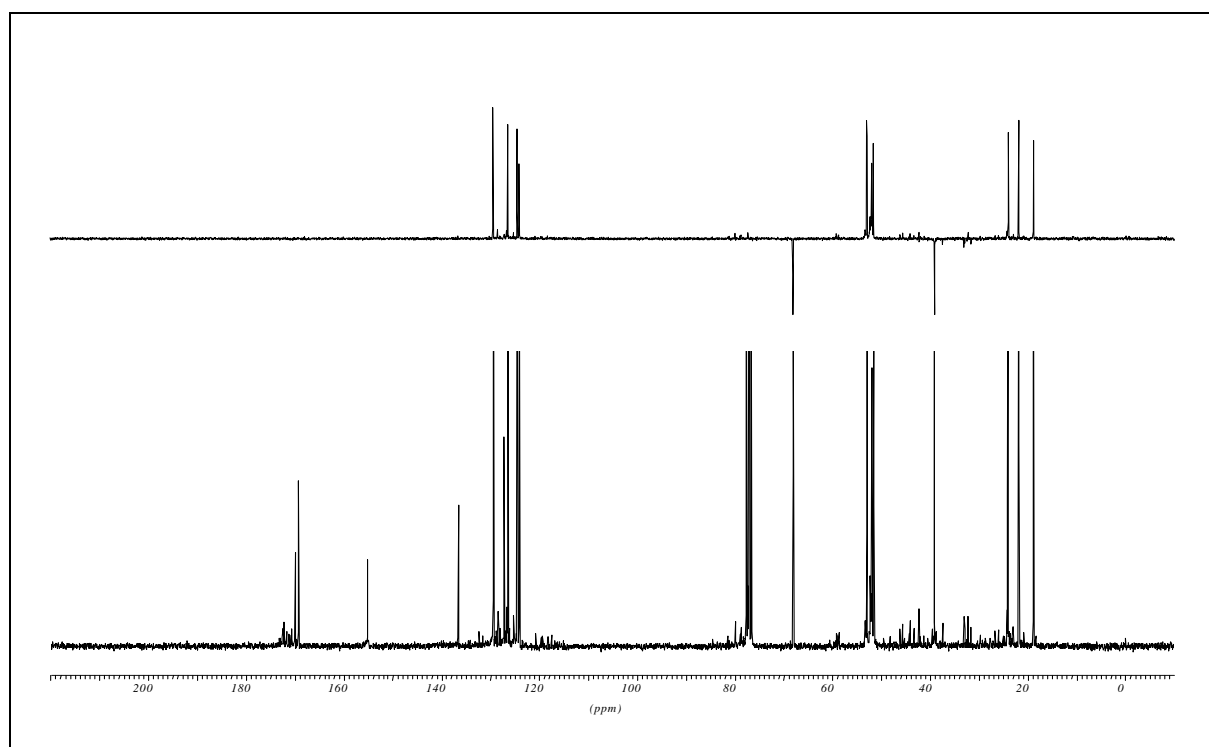
(1*R**, 8*R**, 1*bR**)-1,1a,7,7a-Tetrahydro-2-aza-cyclopropa[*b*]naphthalin-1,2-dicarbon-säure-methylester (**96**) CDCl₃, 250 MHz



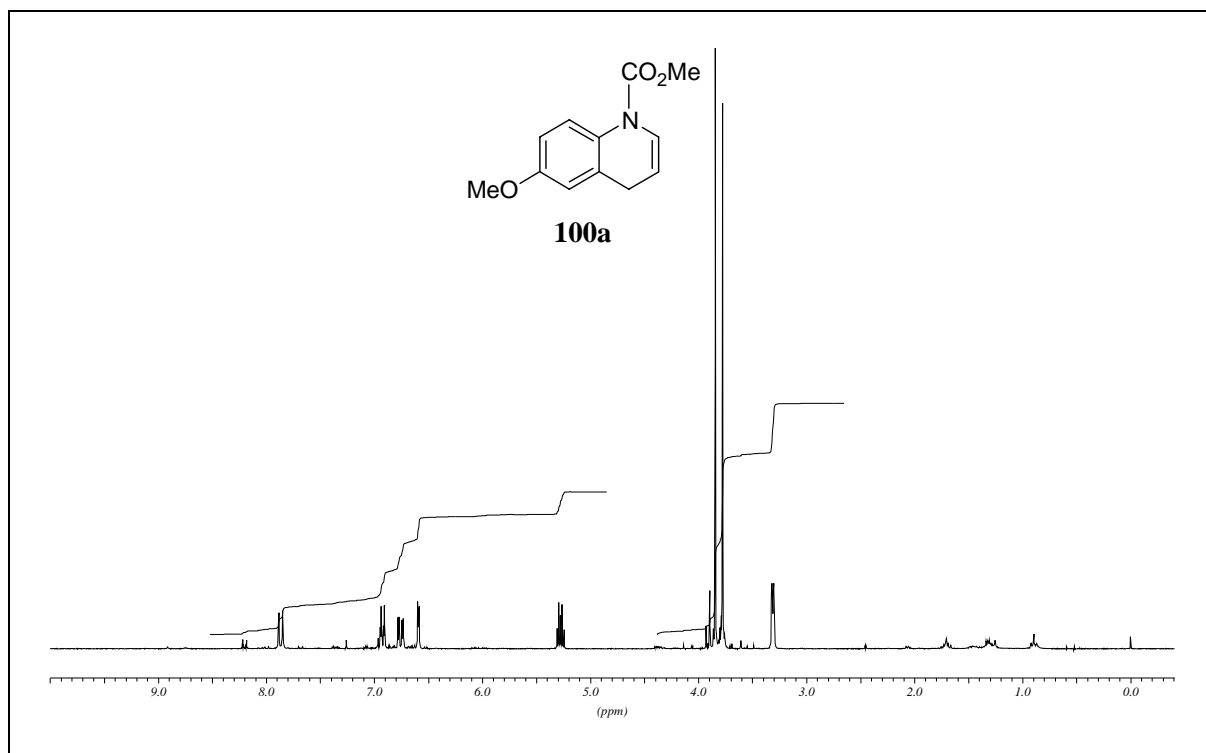
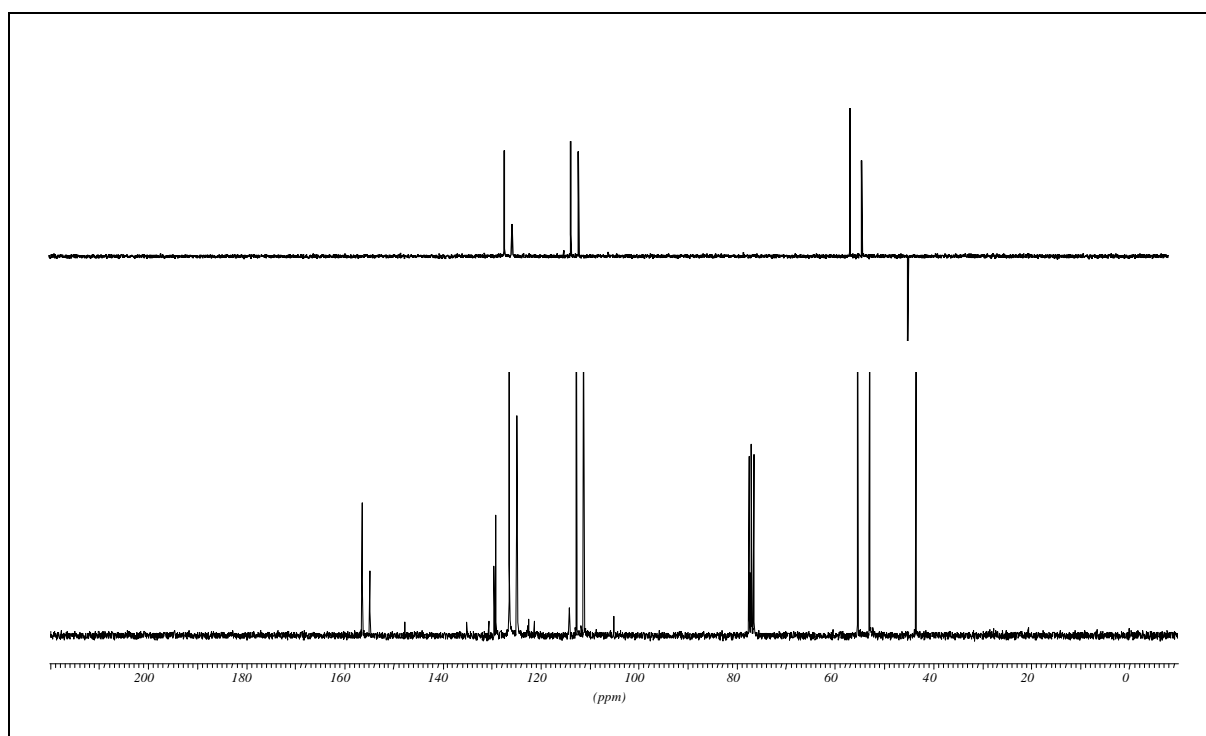
(1*R**, 8*R**, 1*bR**)-1,1a,7,7a-Tetrahydro-2-aza-cyclopropa[*b*]naphthalin-1,2-dicarbonsäure-methylester (**96**) CDCl₃, 62.5 MHz

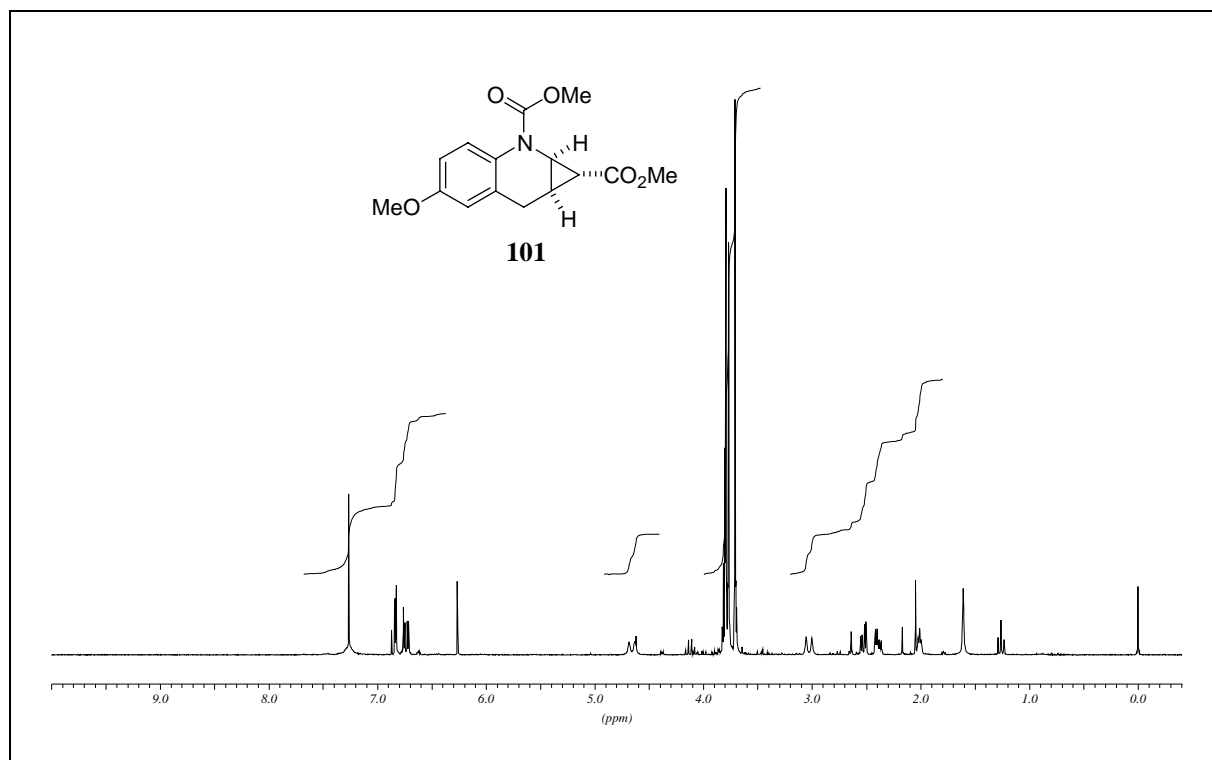


(1*R**, 8*R**, 1*bS**)-1,1a,7,7a-Tetrahydro-2-aza-cyclopropa[b]naphthalin-1,2-dicarbonsäure-methylester (**97**) CDCl₃, 250 MHz

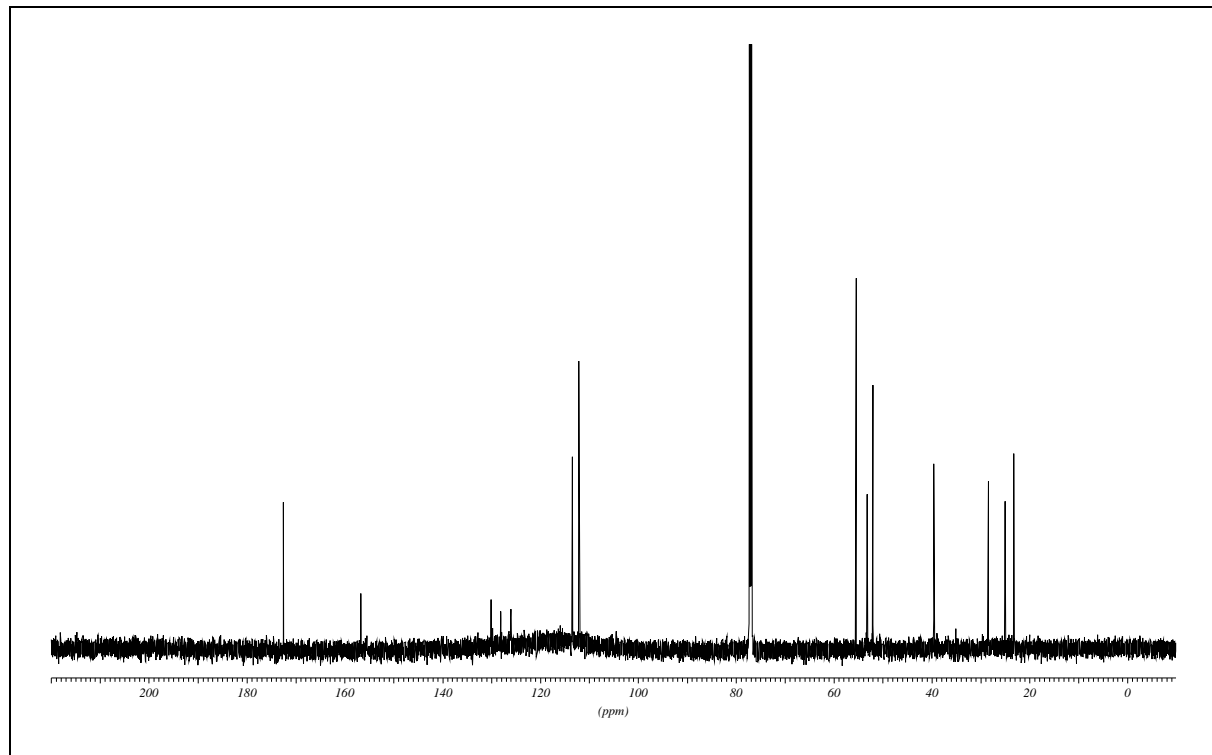


(1*R**, 8*R**, 1*bS**)-1,1a,7,7a-Tetrahydro-2-aza-cyclopropa[b]naphthalin-1,2-dicarbonsäure-methylester (**97**) CDCl₃, 62.5 MHz

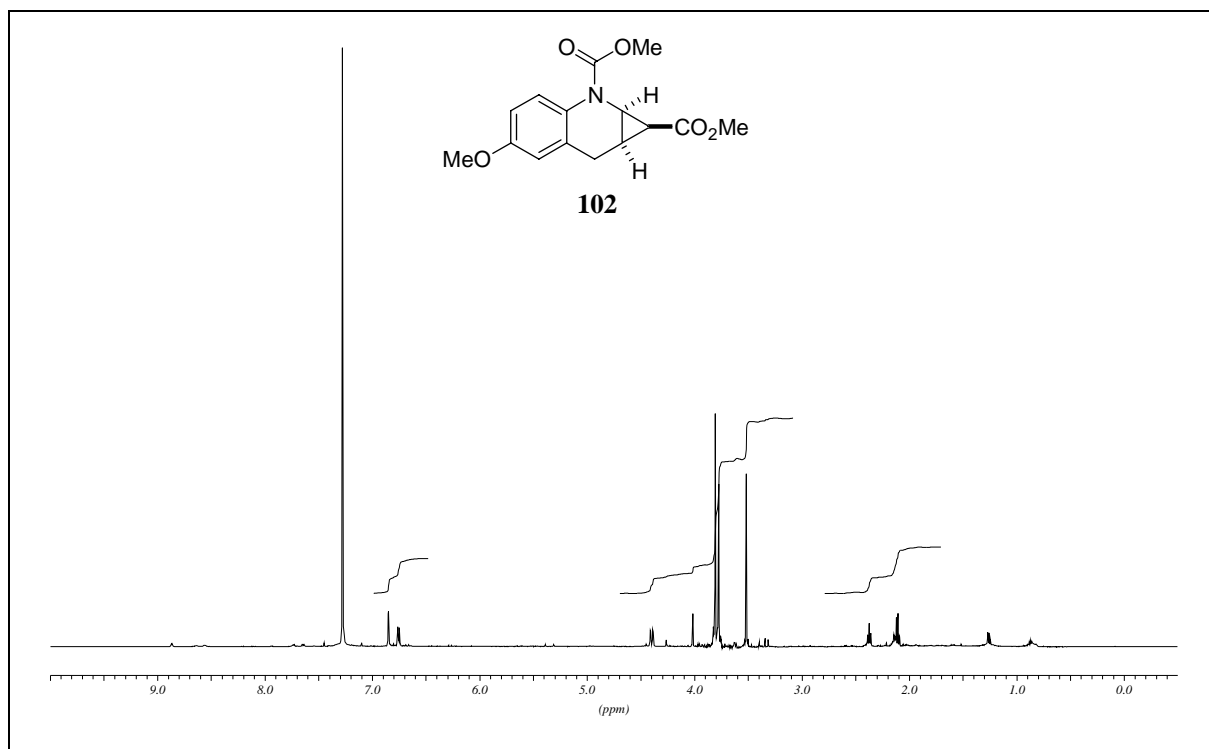
6-Methoxy-4*H*-chinolin-1-carbonsäuremethylester (100a) CDCl₃, 250 MHz6-Methoxy-4*H*-chinolin-1-carbonsäuremethylester (100a) 75.5 MHz



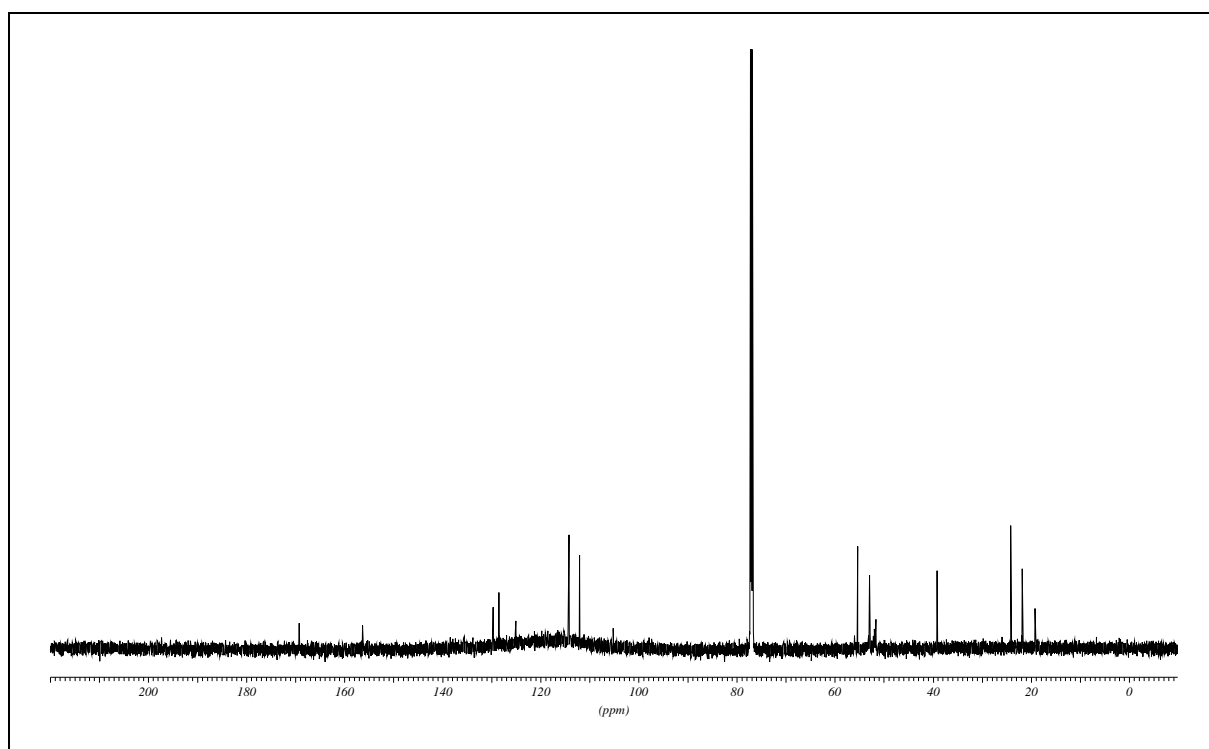
(1*R**, 1*bR**, 8*R**)-5-Methoxy-1,1*a*,7,7*a*-tetrahydro-2-aza-cyclopropa[*b*]naphthalen-1,2-dicarbonsäuredimethylester (**101**), CDCl₃, 250 MHz



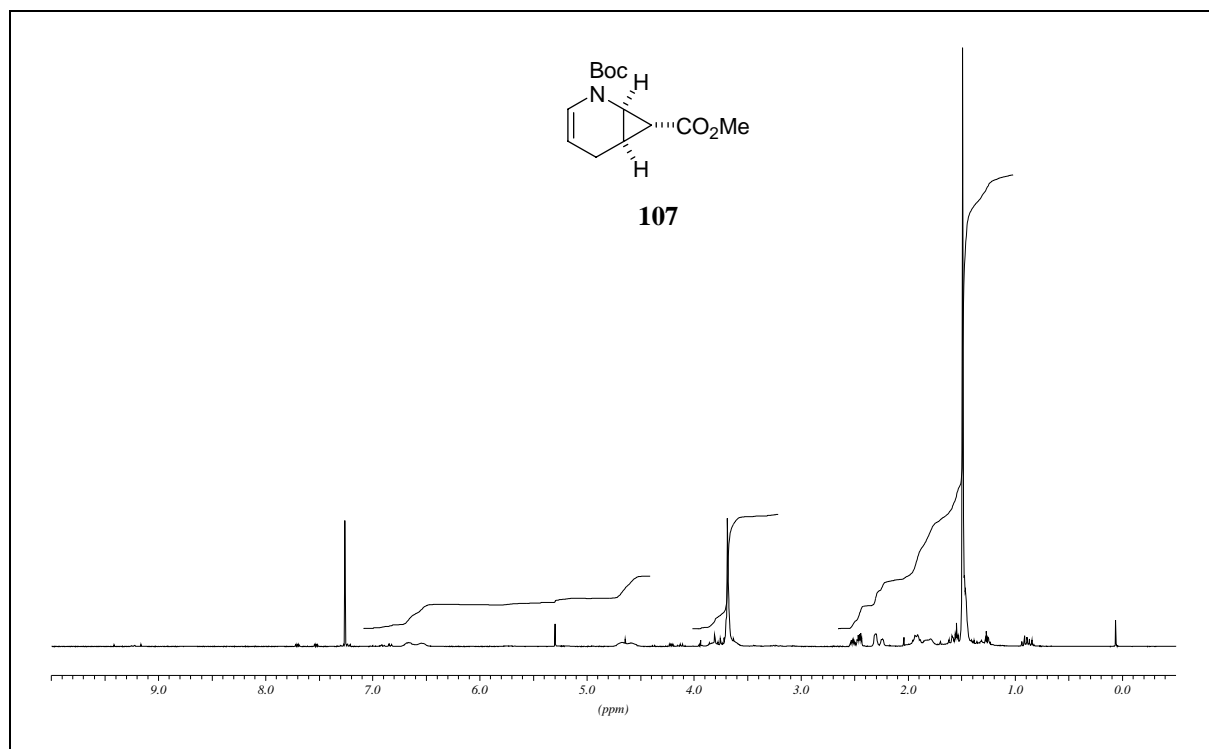
(1*R**, 1*bR**, 8*R**)-5-Methoxy-1,1*a*,7,7*a*-tetrahydro-2-aza-cyclopropa[*b*]naphthalen-1,2-dicarbonsäuredimethylester (**101**), CDCl₃, 62.5 MHz



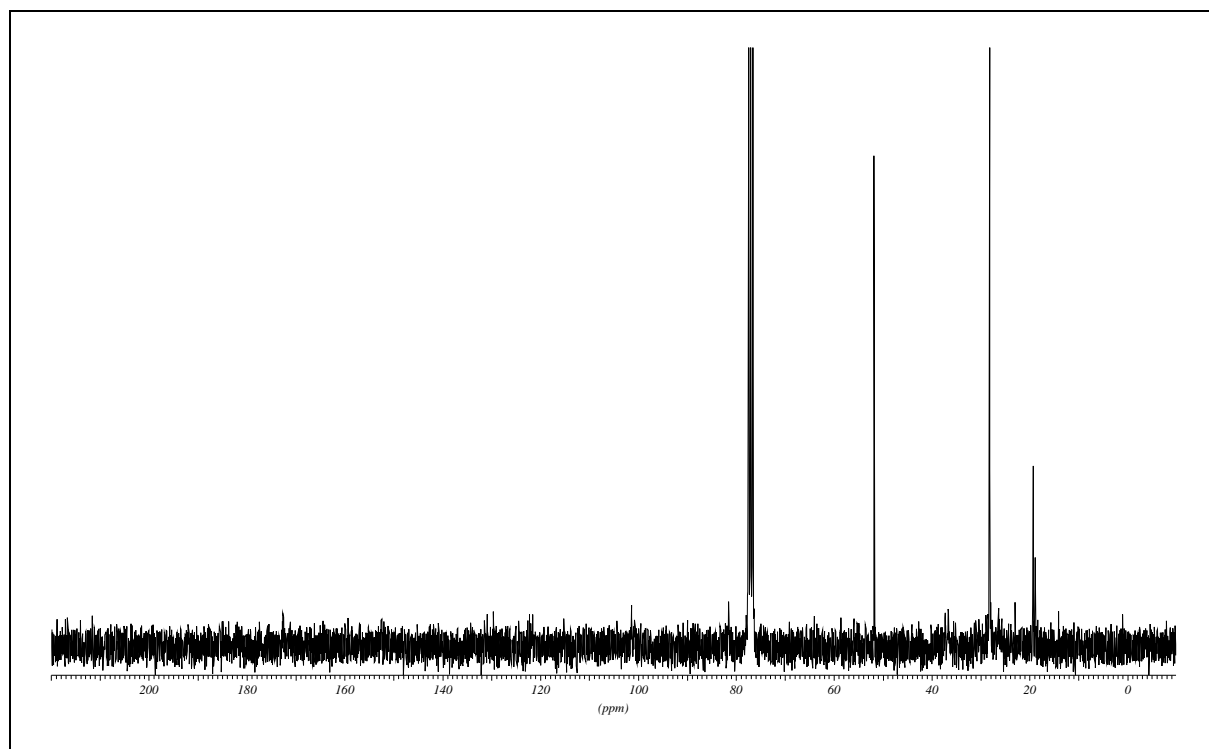
(1*R**, 1*bS**, 8*R**)-5-Methoxy-1,1*a*,7,7*a*-tetrahydro-2-aza-cyclopropa[*b*]naphthalen-1,2-dicarbon-säuredimethylester (**102**), CDCl₃, 250 MHz



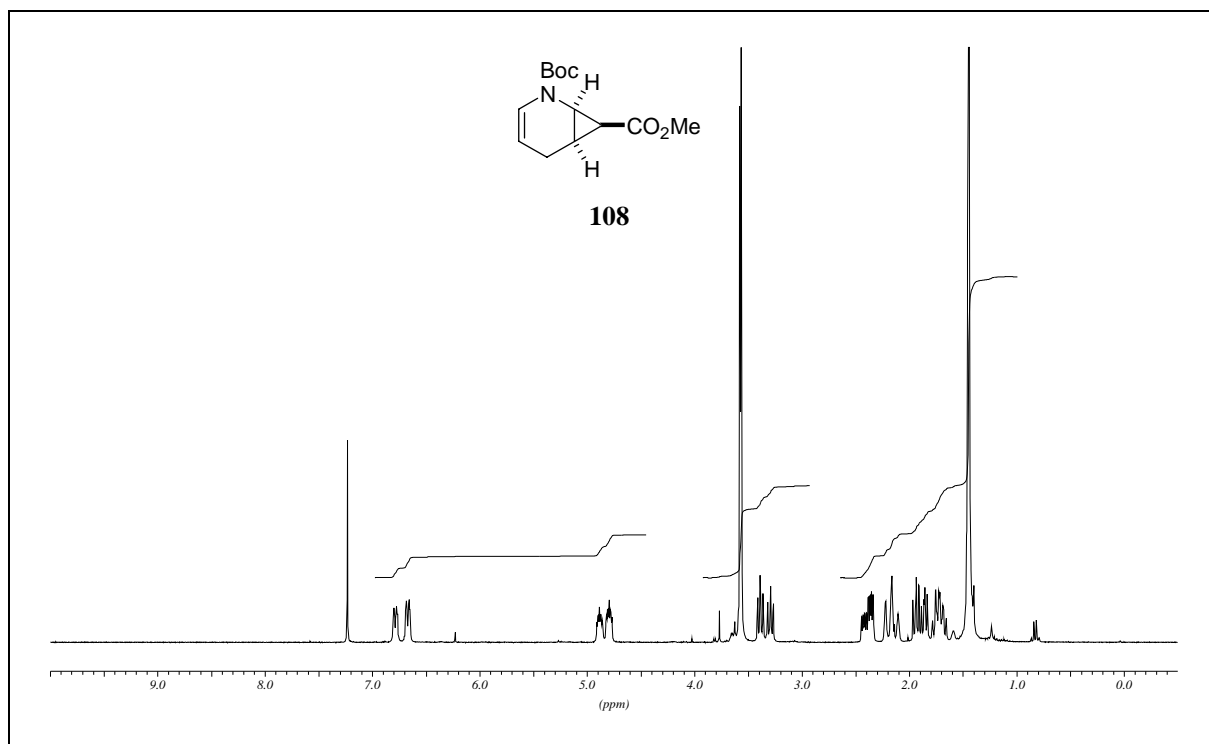
(1*R**, 1*bS**, 8*R**)-5-Methoxy-1,1*a*,7,7*a*-tetrahydro-2-aza-cyclopropa[*b*]naphthalen-1,2-dicarbon-säuredimethylester (**102**), CDCl₃, 62.5 MHz



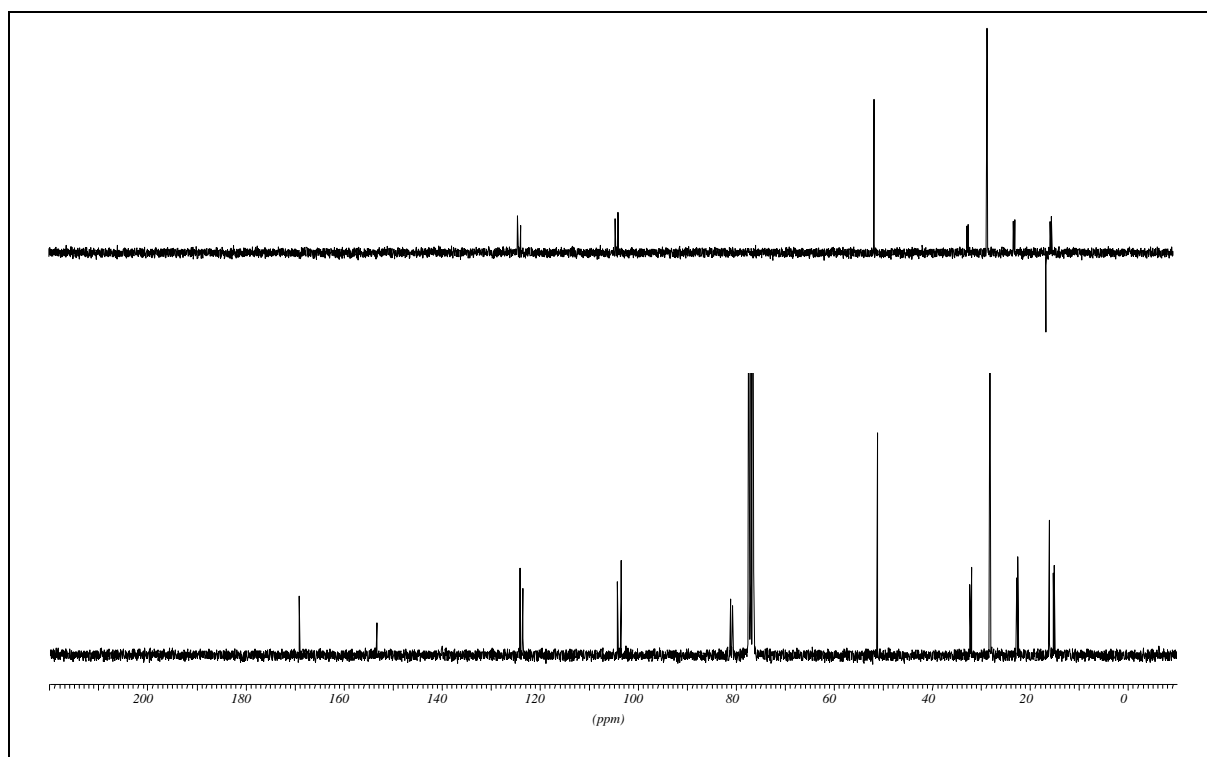
(1*R**, 6*R**, 7*R**)-2-Aza-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2,7-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-7-methylester (**107**), CDCl₃, 250 MHz



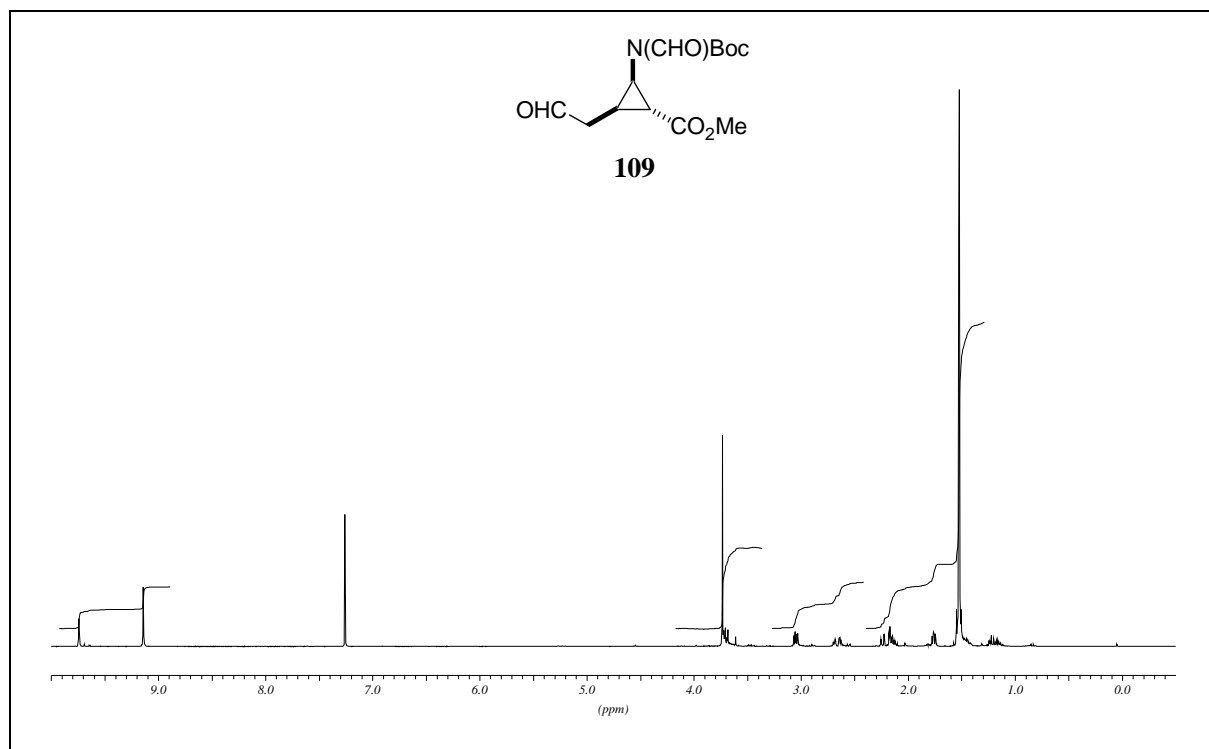
(1*R**, 6*R**, 7*R**)-2-Aza-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2,7-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-7-methylester (**107**), CDCl₃, 75.5 MHz



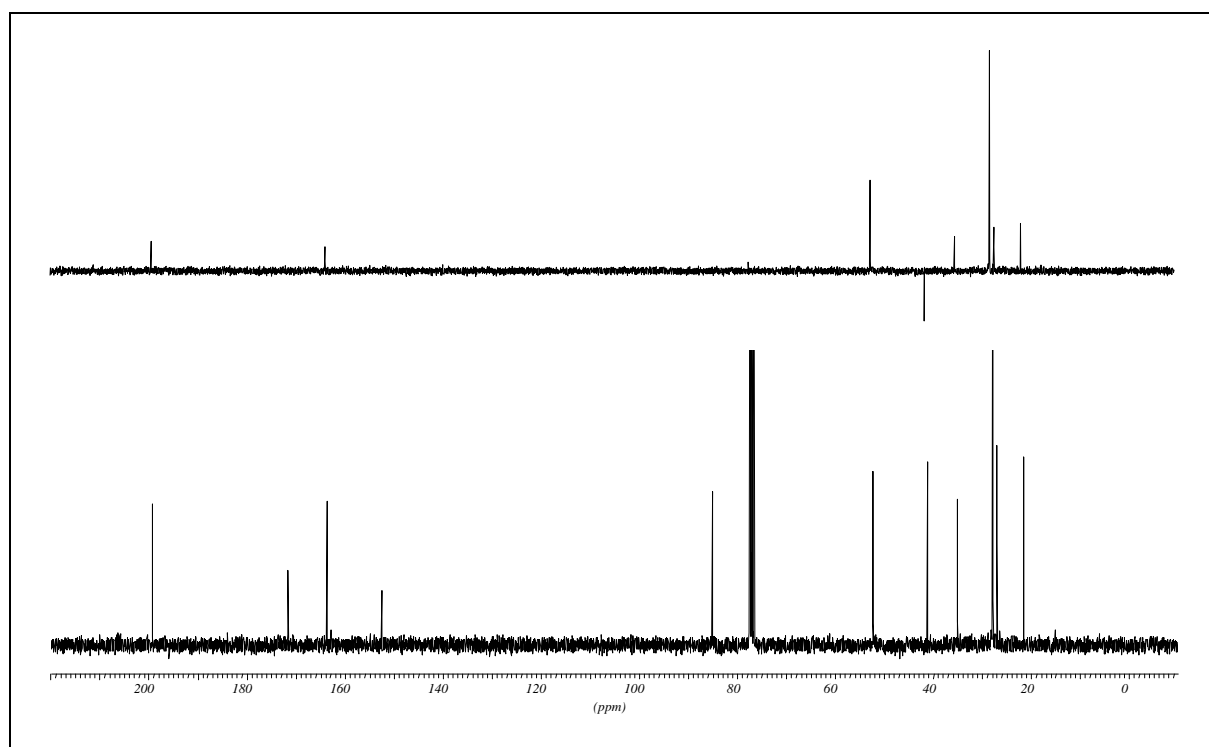
(1*R**, 6*R**, 7*S**)-2-Aza-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2,7-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-7-methylester (**108**), CDCl₃, 300 MHz



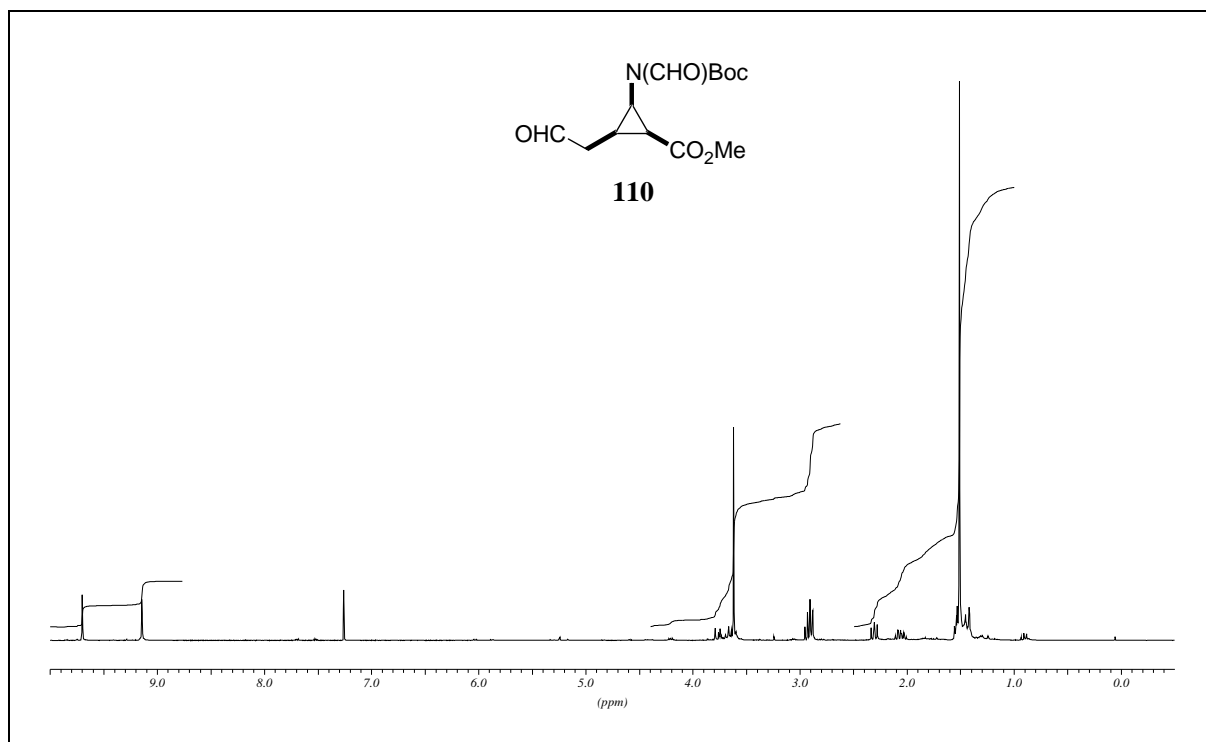
(1*R**, 6*R**, 7*S**)-2-Aza-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2,7-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-7-methylester (**108**), CDCl₃, 75.5 MHz



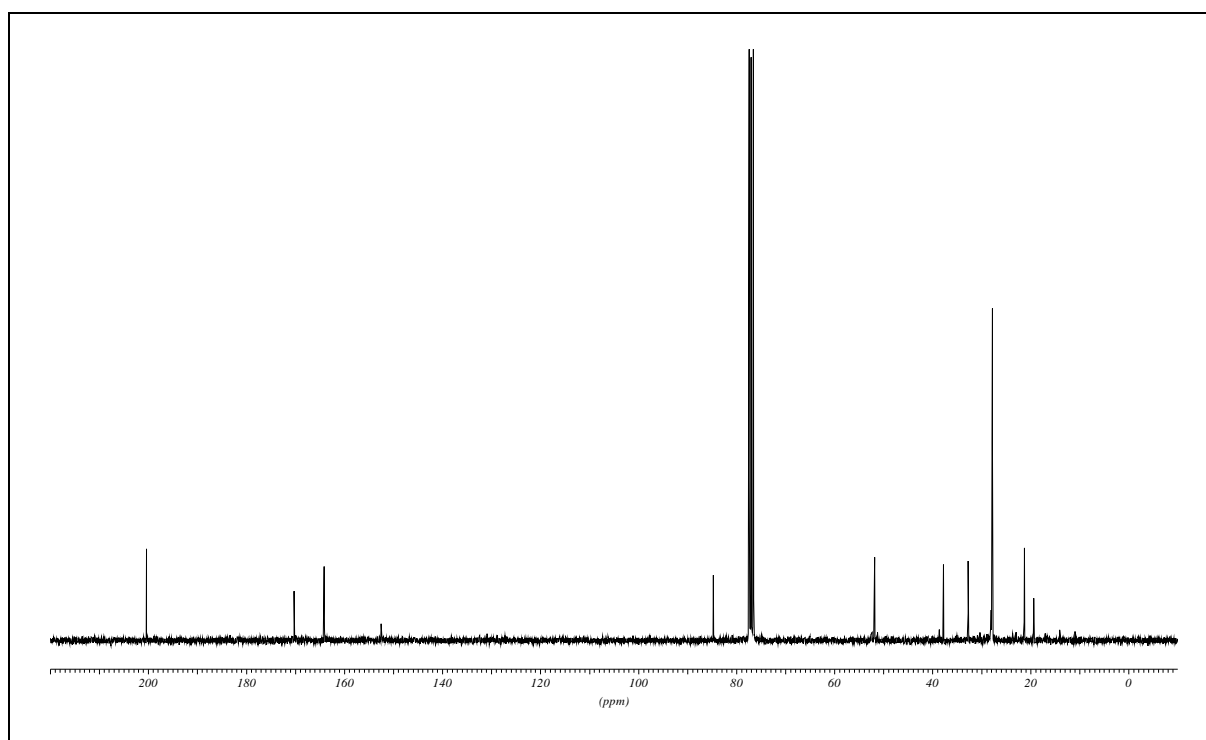
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-formyl-amino-3-(2-oxo-ethyl)-cyclopropanecarbonsäuremethylester (**109**), CDCl₃, 75.5 MHz



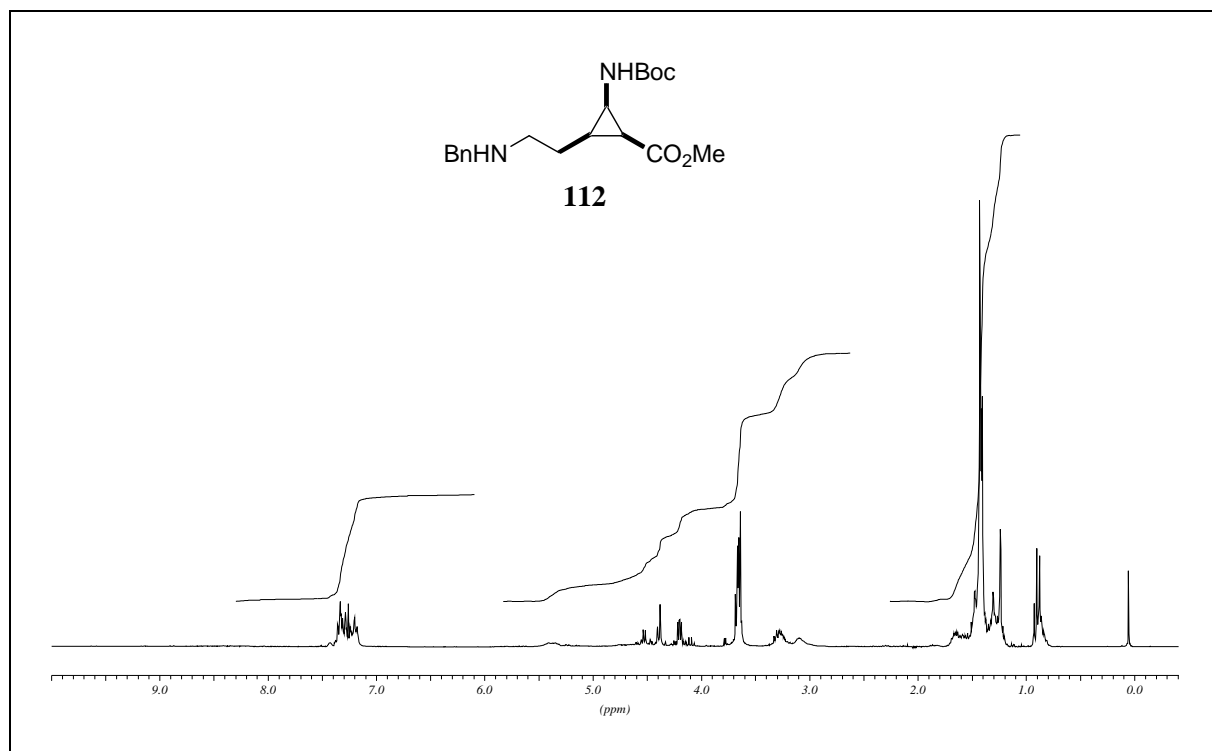
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-formyl-amino-3-(2-oxo-ethyl)-cyclopropanecarbonsäuremethylester (**109**), CDCl₃, 75.5 MHz



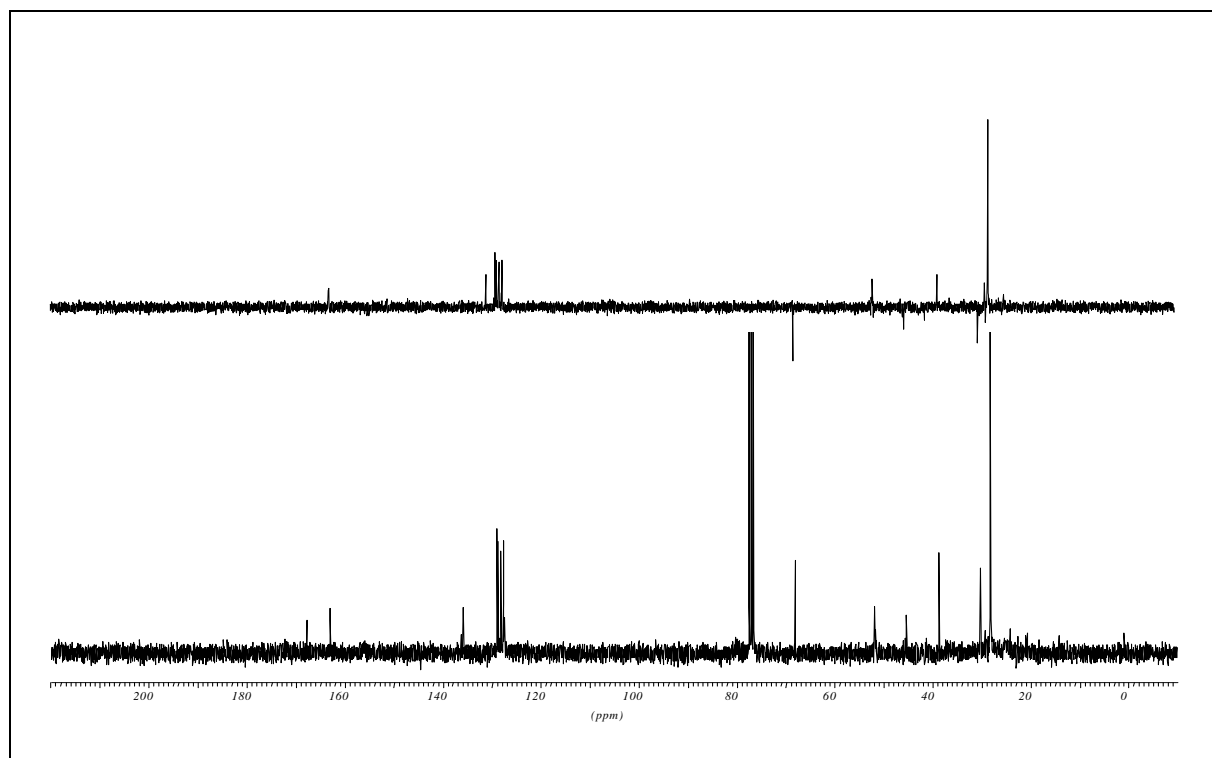
(1*S**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-formyl-amino-3-(2-oxo-ethyl)-cyclopropanecarbonsäuremethylester (**110**), CDCl₃, 300 MHz



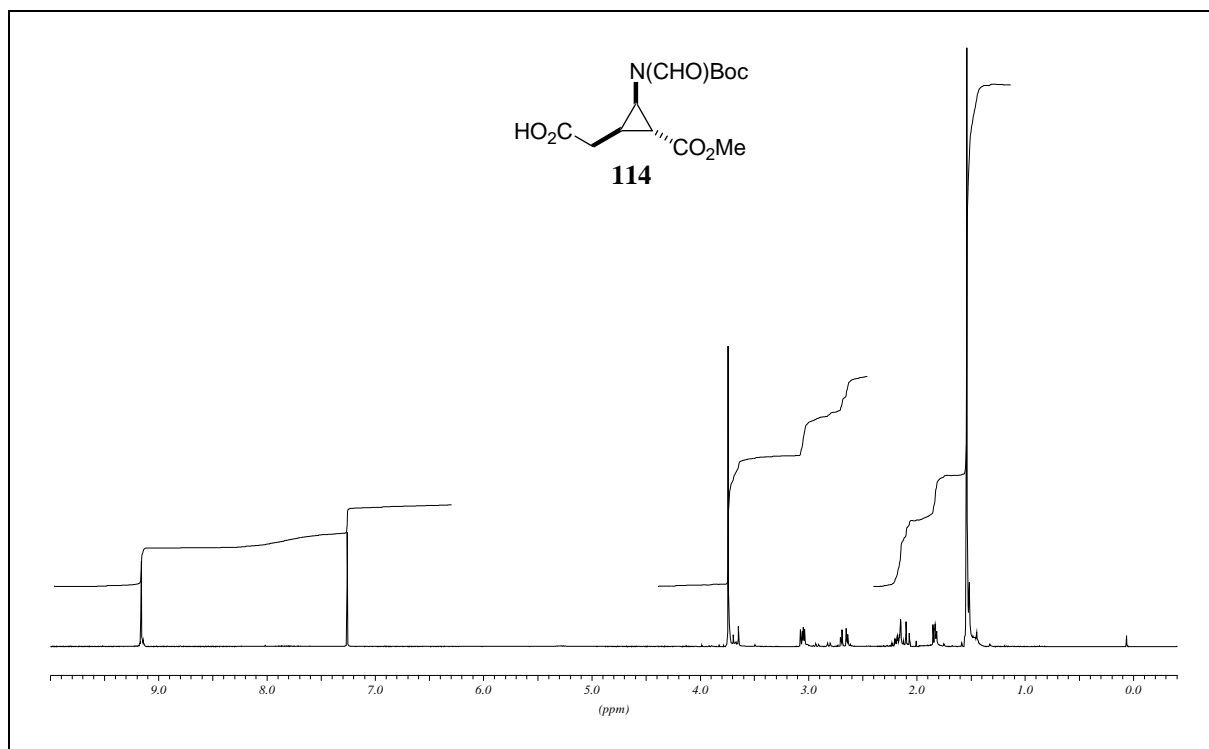
(1*S**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-formyl-amino-3-(2-oxo-ethyl)-cyclopropanecarbonsäuremethylester (**110**), CDCl₃, 75.5 MHz



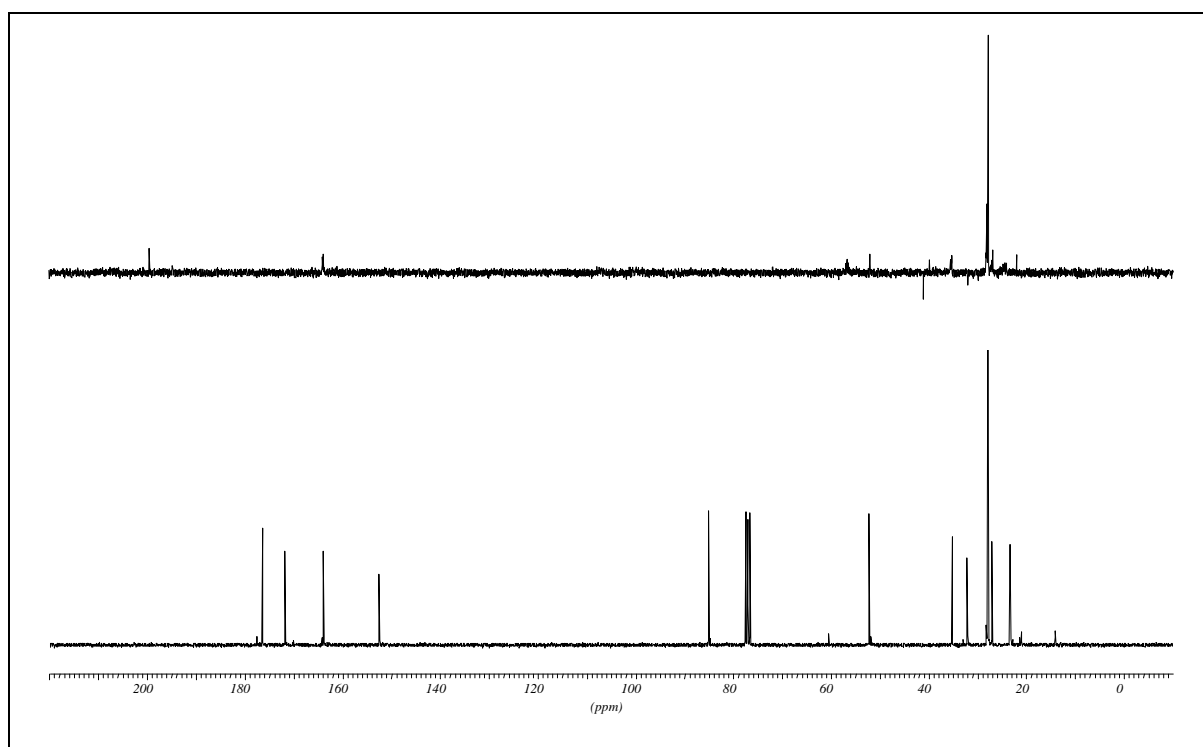
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-(2-Benzylaminoethyl)-3-tert-butoxycarbonylamino-cyclopropan-carbonsäuremethylester (**112**), CDCl₃, 75.5 MHz



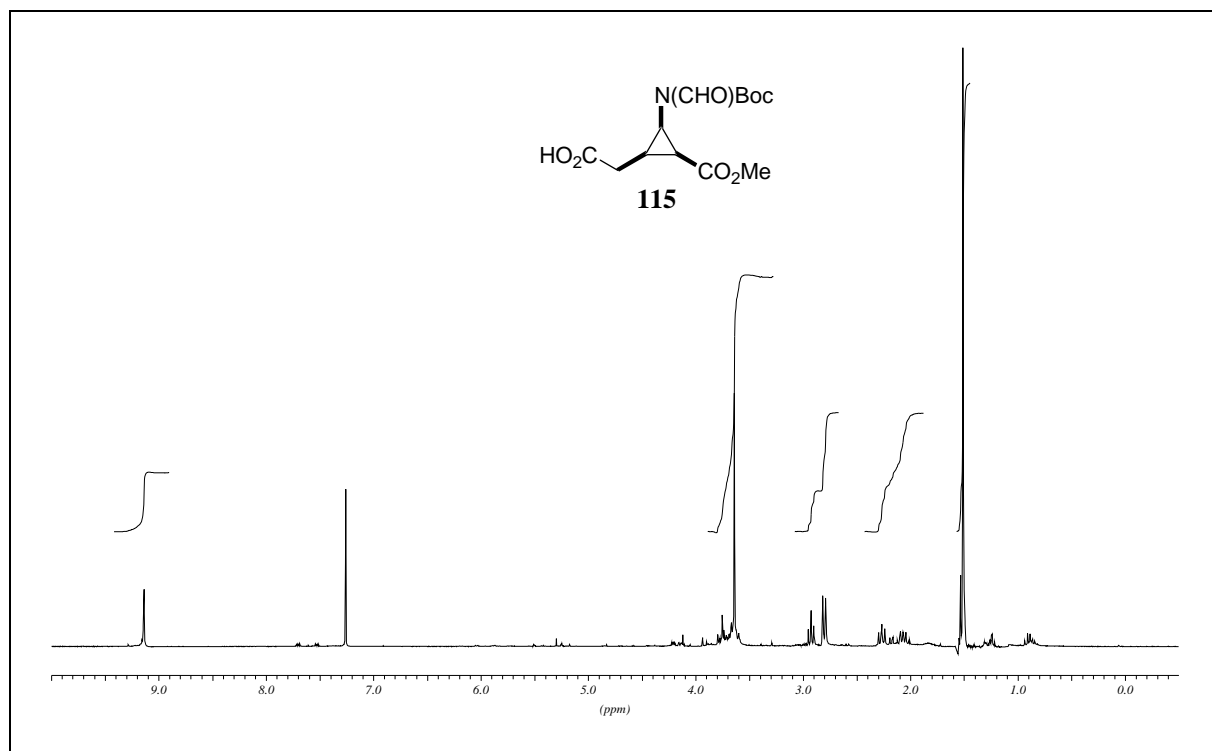
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-(2-Benzylaminoethyl)-3-tert-butoxycarbonylamino-cyclopropan-carbonsäuremethylester (**112**), CDCl₃, 75.5 MHz



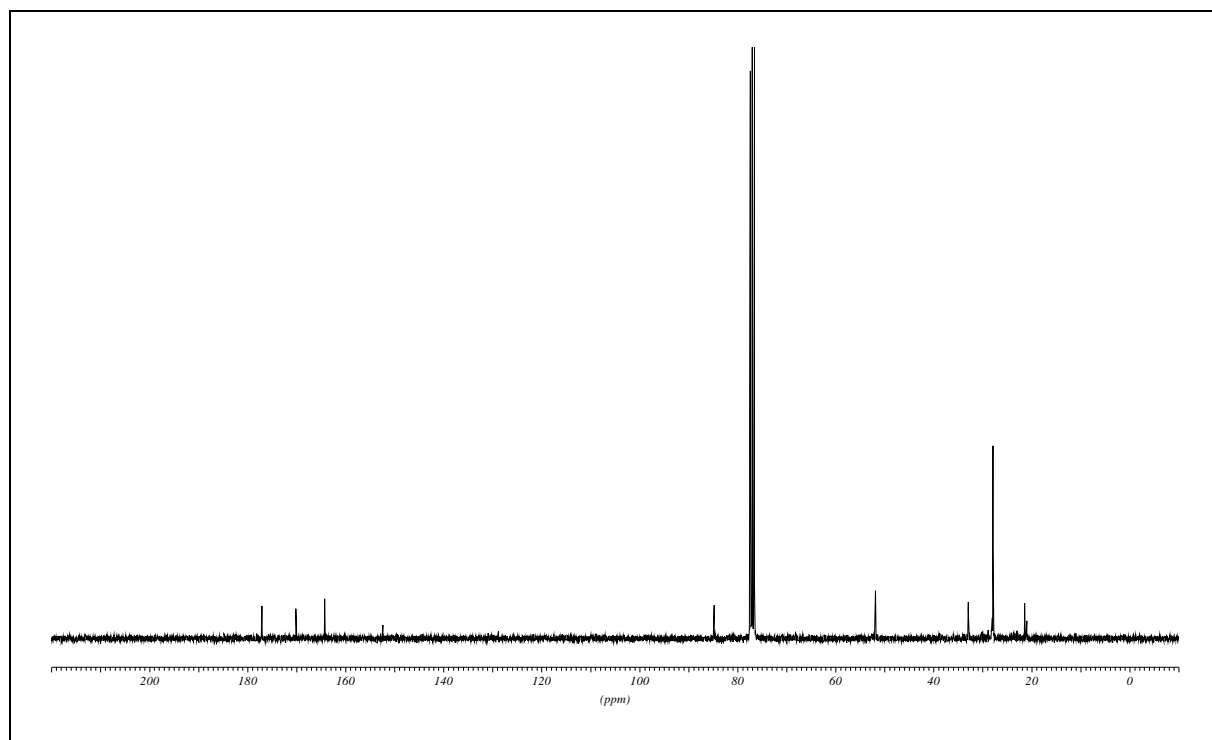
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-formyl-amino-3-carboxymethyl-cyclopropan-carbonsäuremethylester (**114**), CDCl₃, 300 MHz



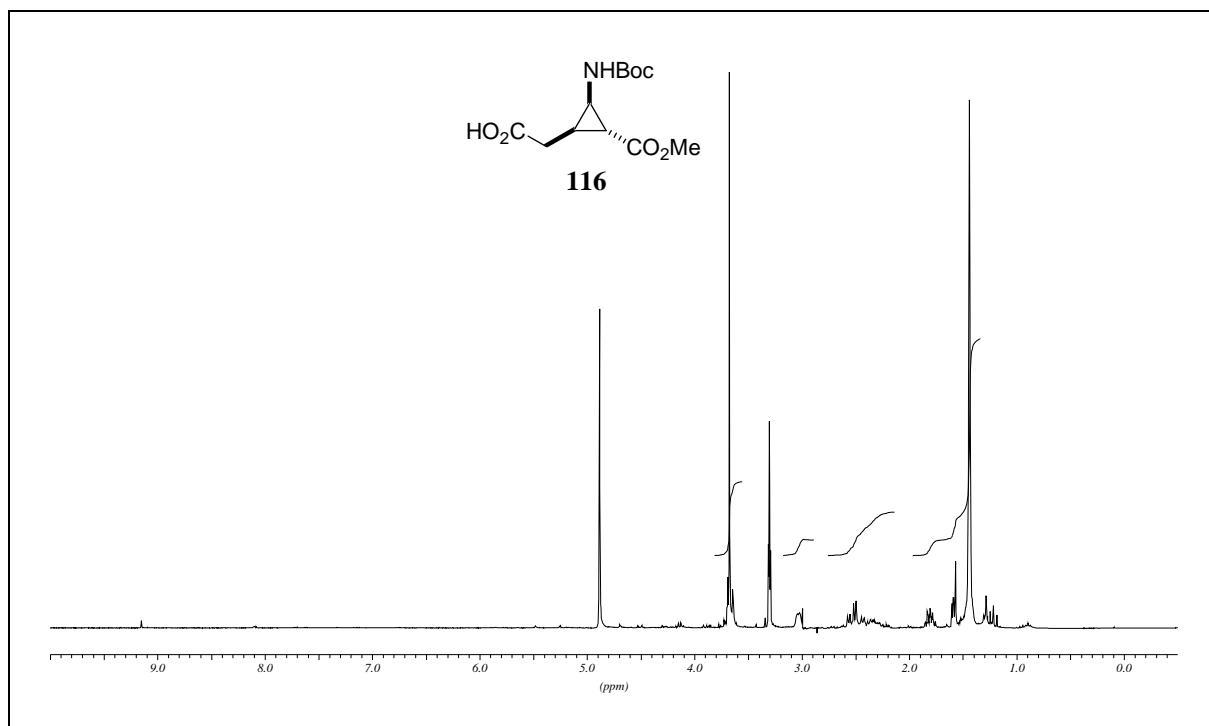
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-formyl-amino-3-carboxymethyl-cyclopropan-carbonsäuremethylester (**114**), CDCl₃, 75.5 MHz



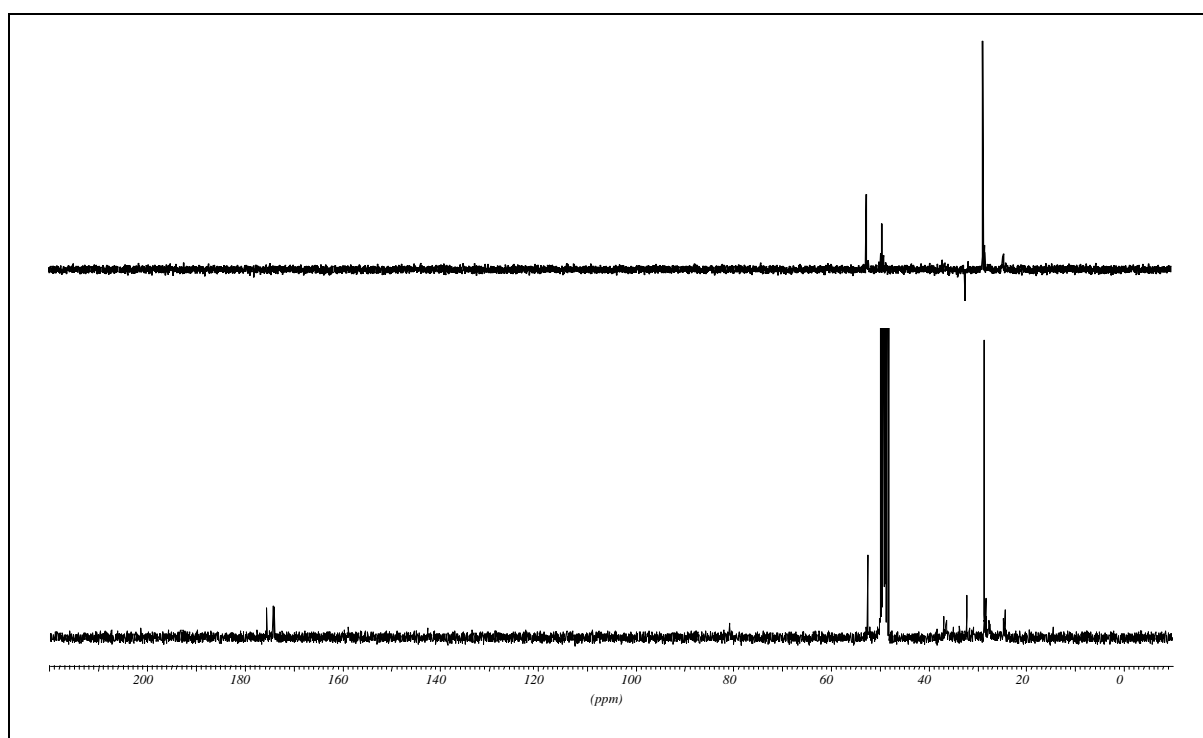
(1*S**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-formyl-amino-3-carboxymethyl-cyclopropan-carbonsäuremethylester (**115**), CDCl₃, 300 MHz



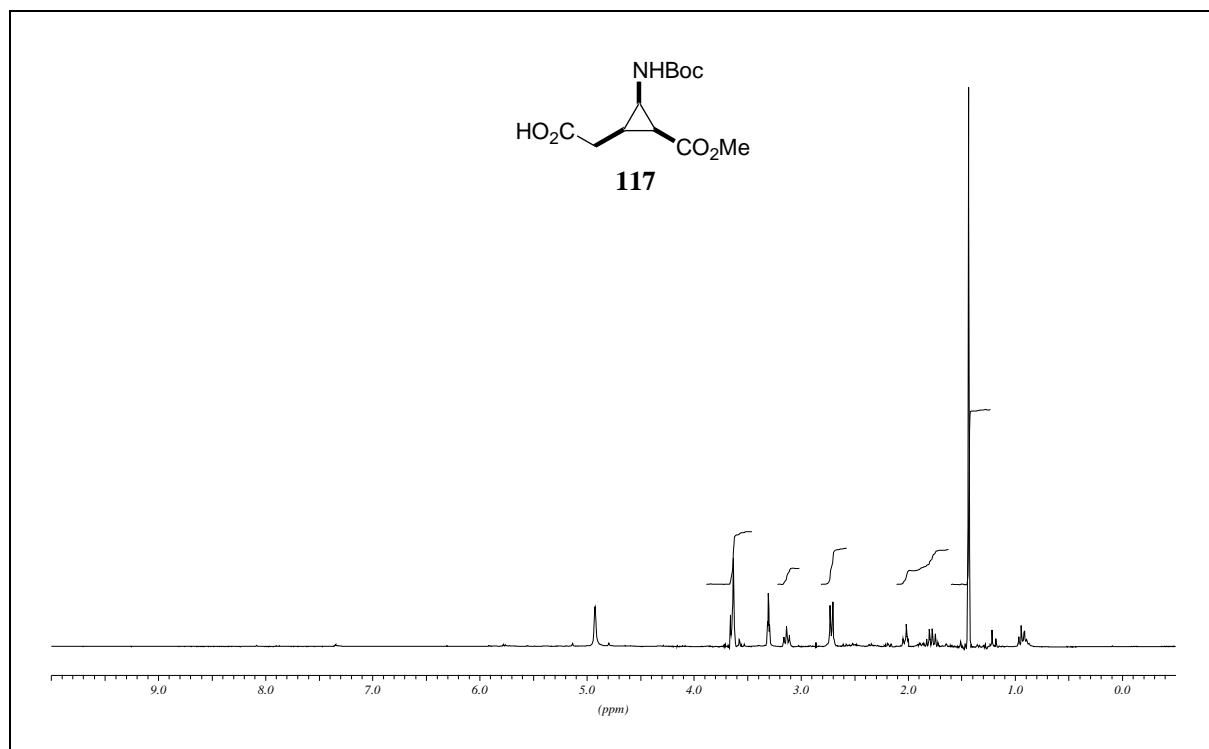
(1*S**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-formyl-amino-3-carboxymethyl-cyclopropan-carbonsäuremethylester (**115**), CDCl₃, 75.5 MHz



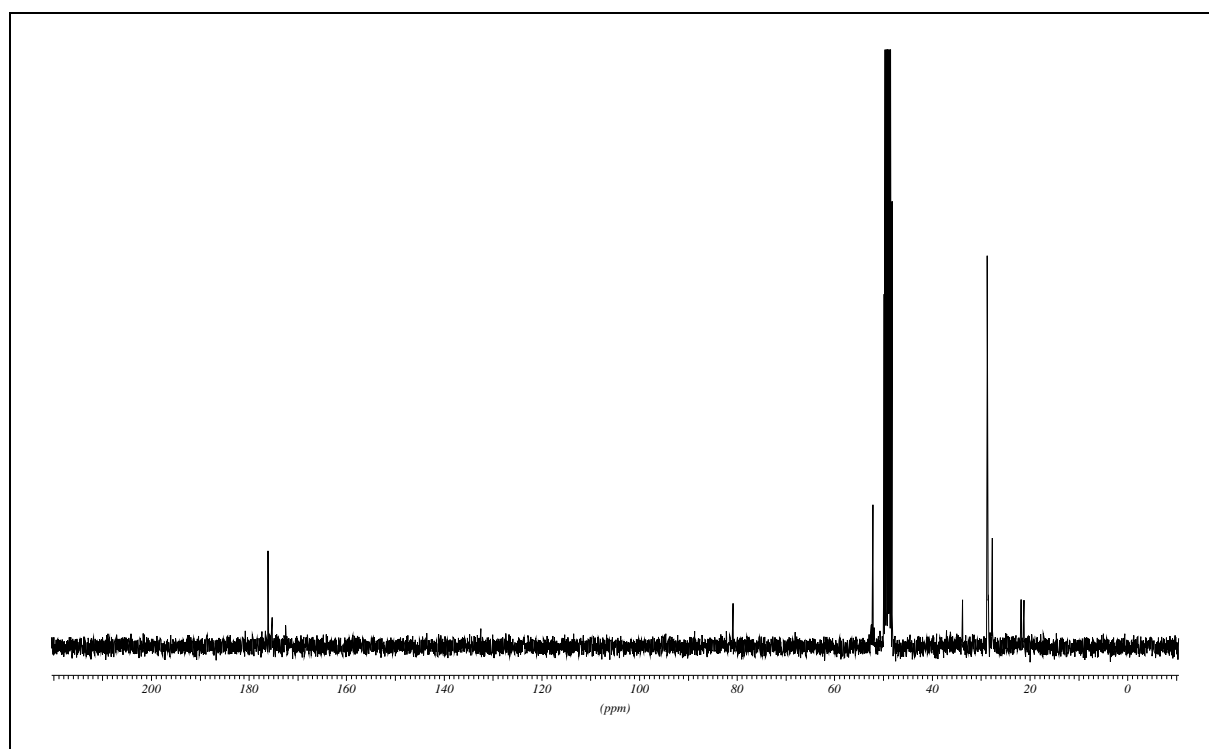
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonyl-amino-3-carboxymethyl-cyclopropan-carbon-säuremethylester (**116**), CD₃OD, 300 MHz



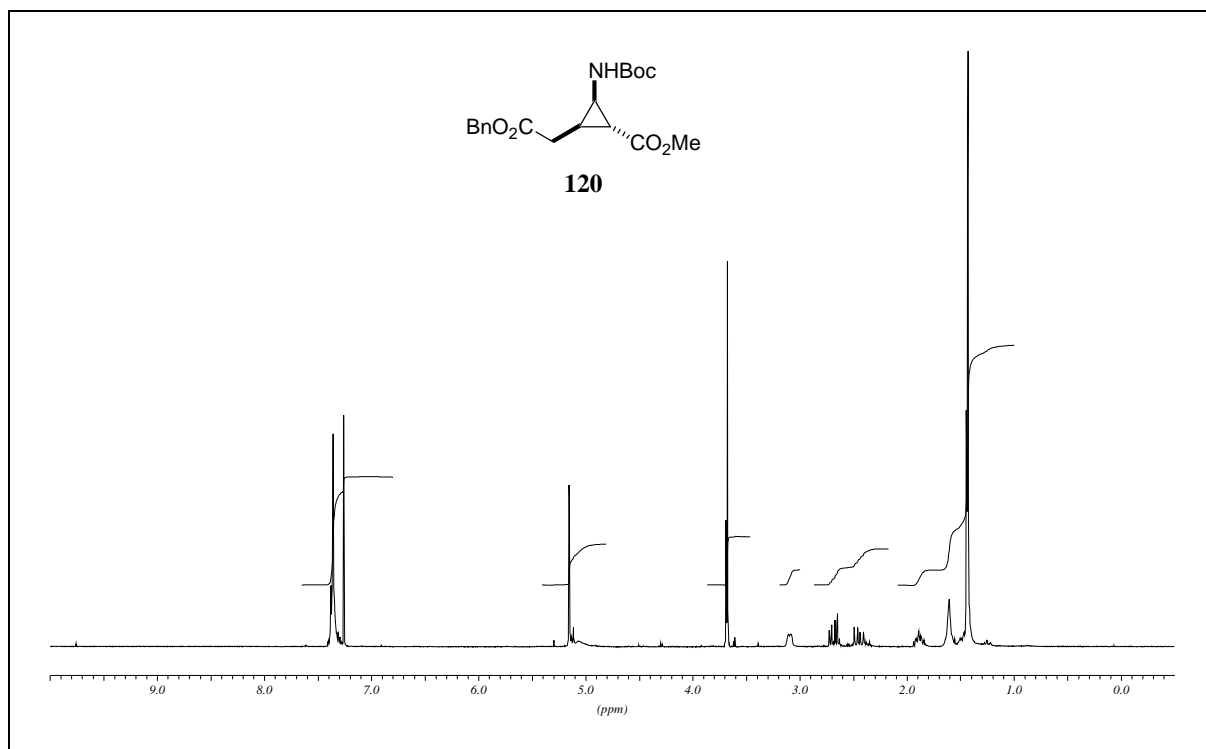
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonyl-amino-3-carboxymethyl-cyclopropan-carbon-säuremethylester (**116**), CD₃OD, 75.5 MHz



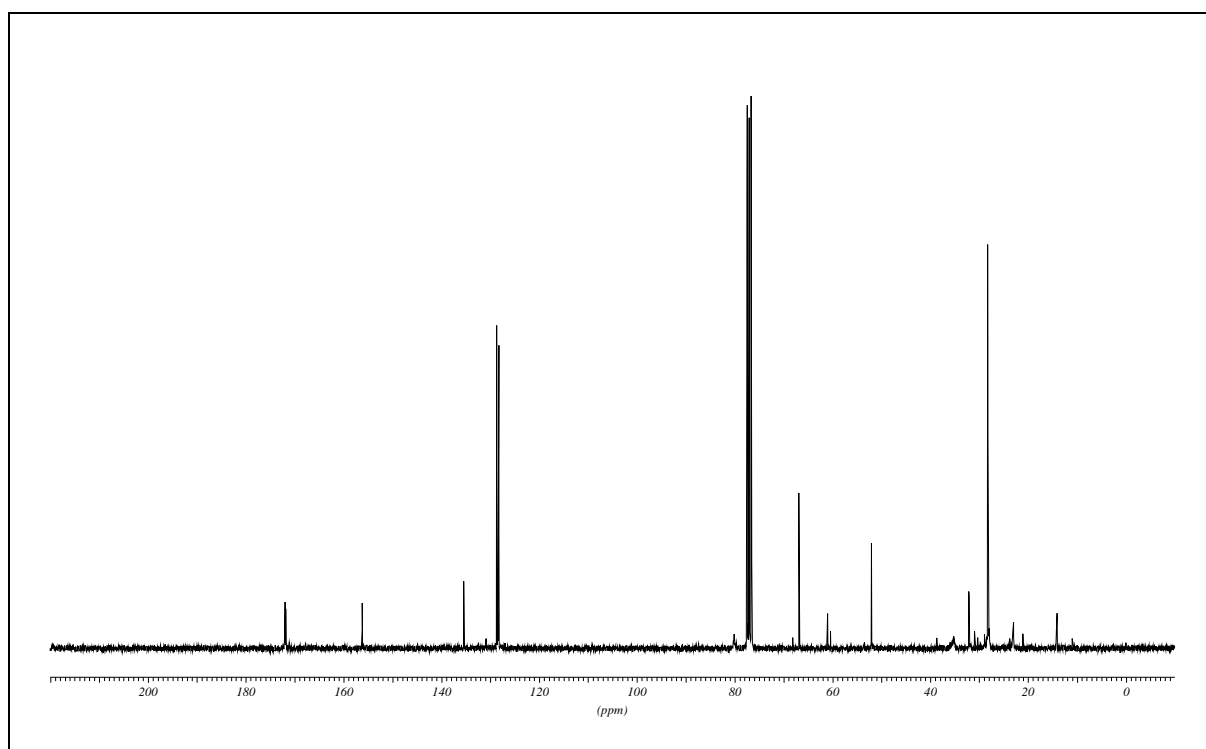
(1*S**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonyl-amino-3-carboxymethyl-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester (**117**), CD₃OD, 300 MHz



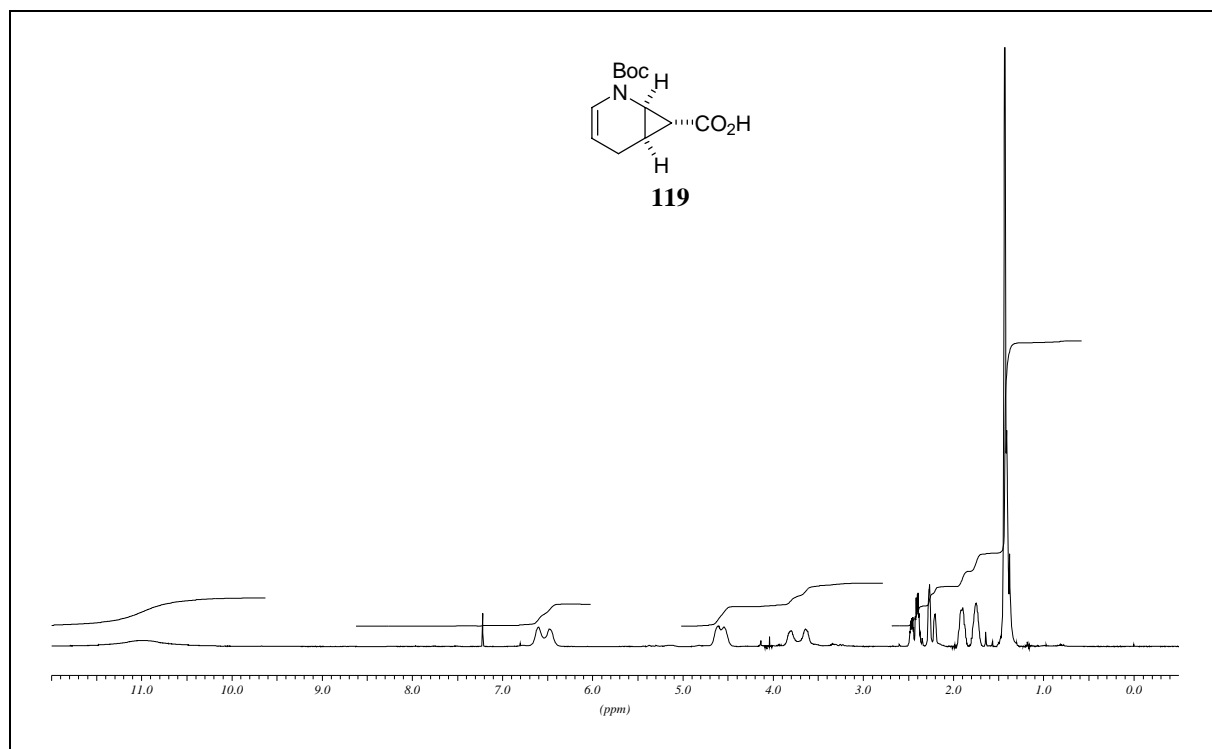
(1*S**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonyl-amino-3-carboxymethyl-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester (**117**), CD₃OD, 75.5 MHz



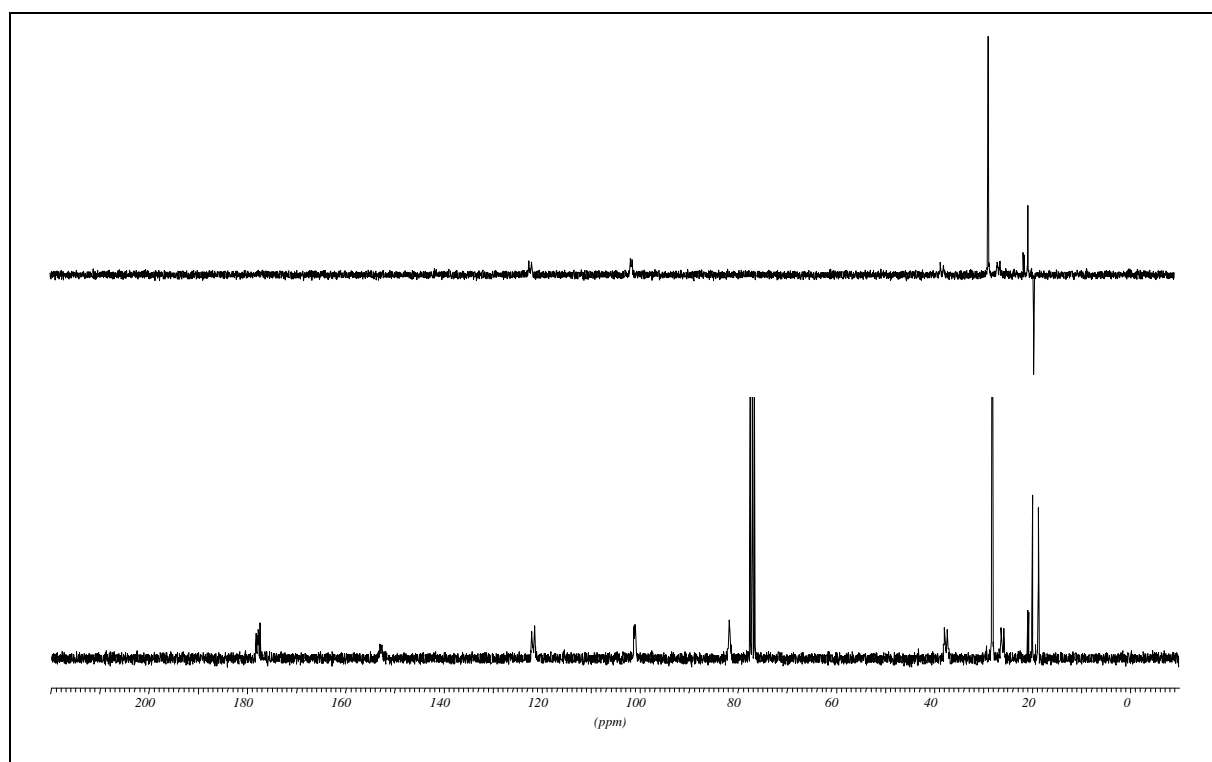
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-benzylcarboxymethyl-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester (**120**), CDCl₃, 300 MHz



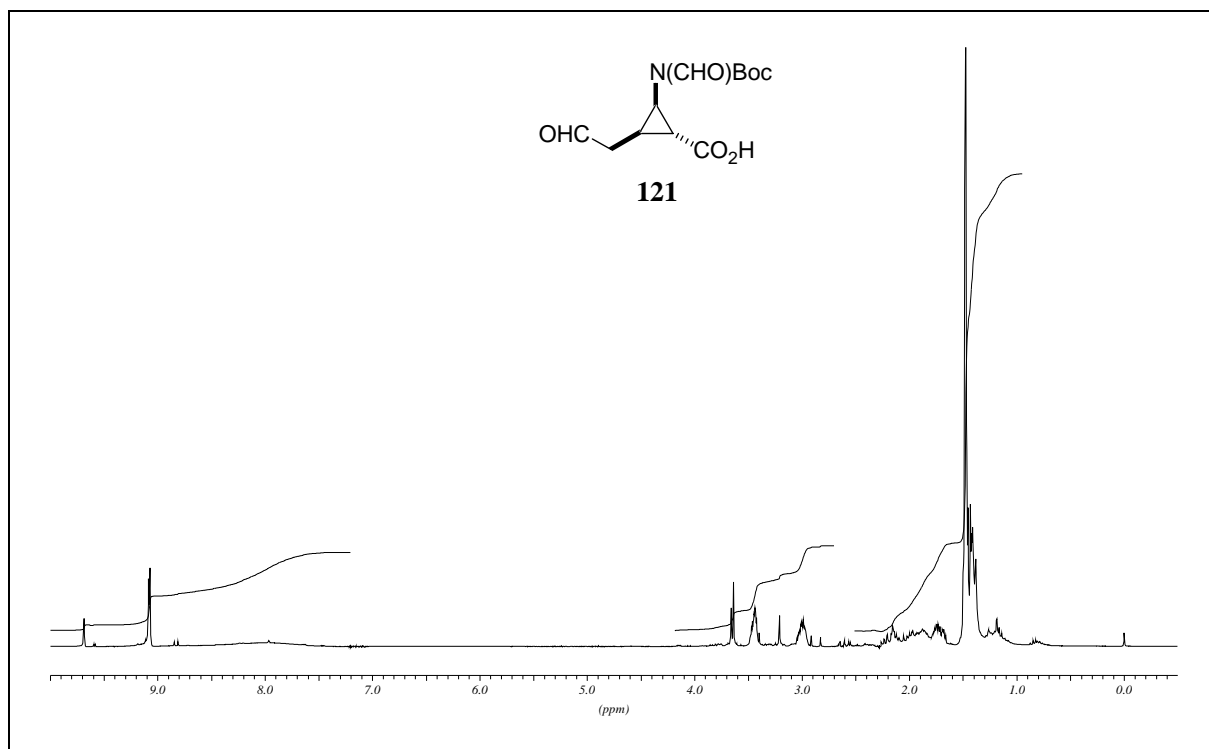
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-benzylcarboxymethyl-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester (**120**), CDCl₃, 75.5 MHz



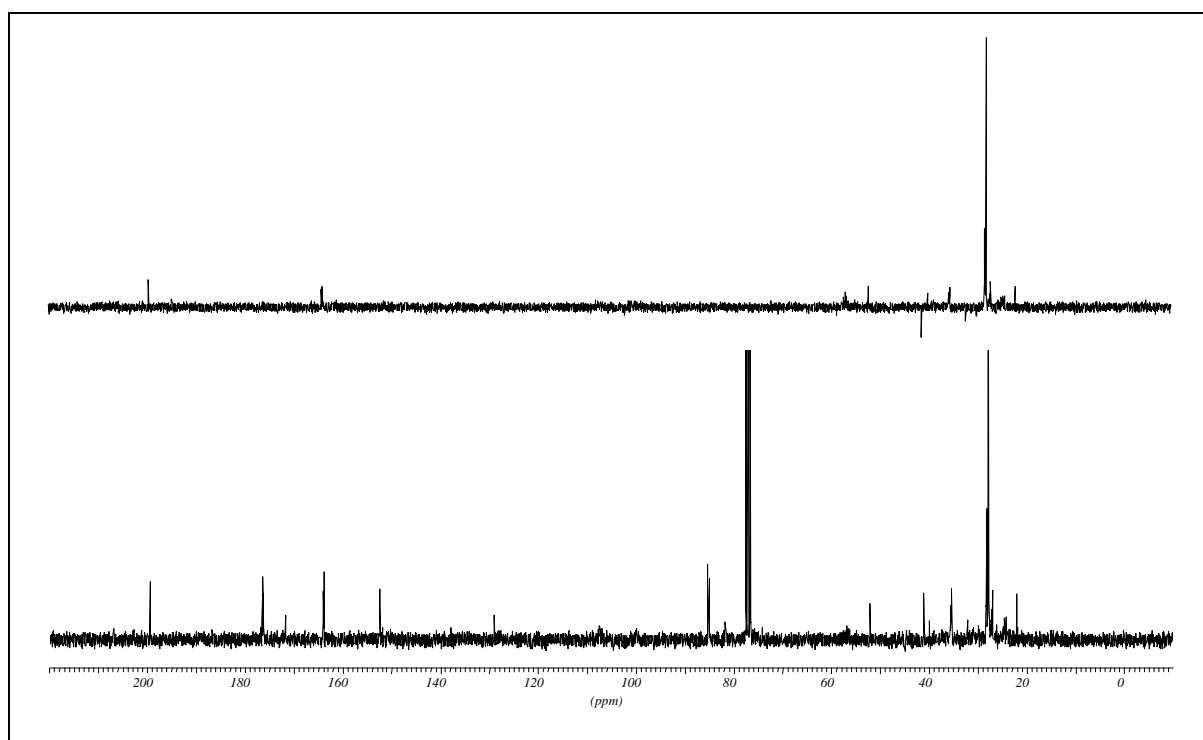
(1*R**, 6*R**, 7*R**)-2-Aza-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2,7-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester (**119**),
CDCl₃, 300 MHz



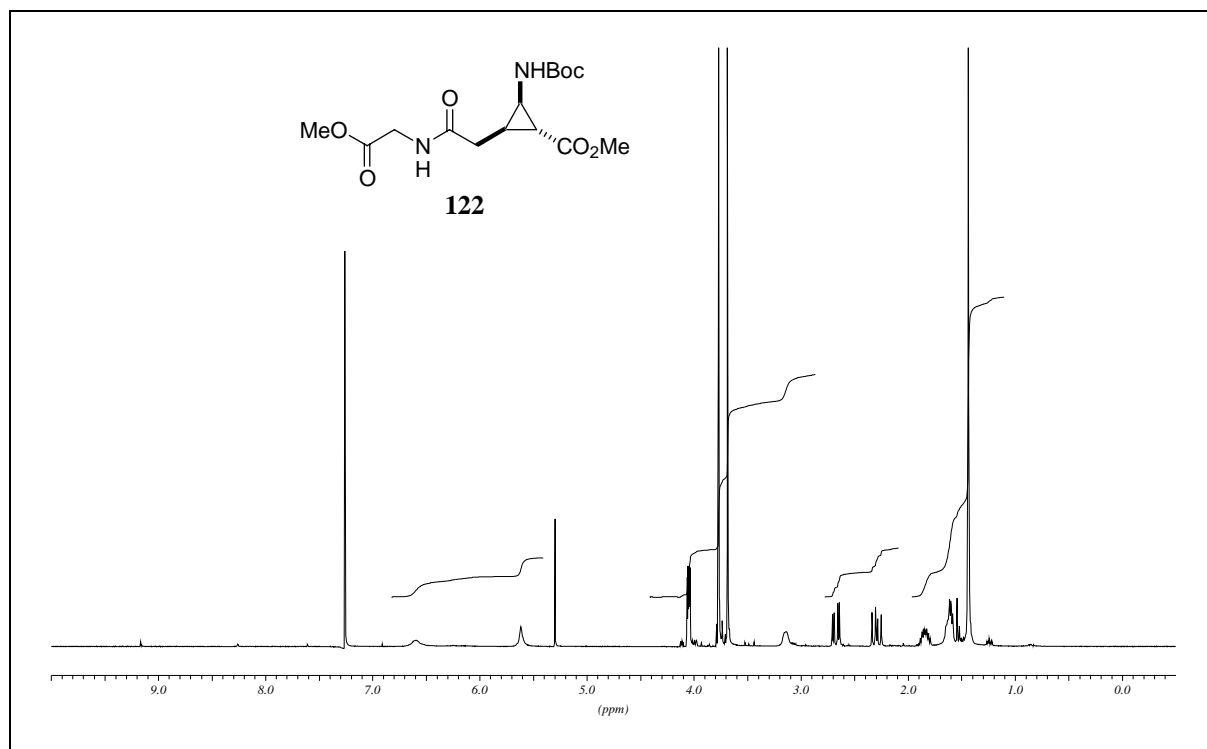
(1*R**, 6*R**, 7*R**)-2-Aza-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2,7-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester (**119**),
CDCl₃, 75.5 MHz



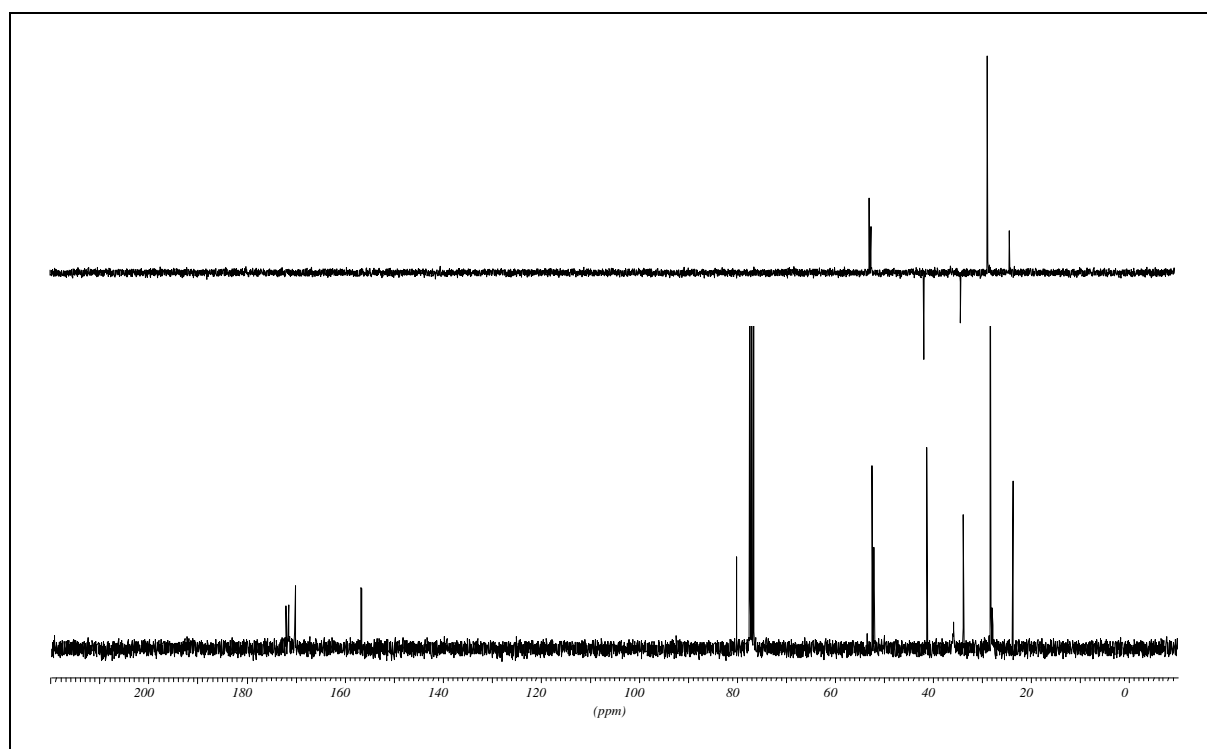
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-formyl-amino-3-(2-oxo-ethyl)-cyclopropan-carbonsäure (**121**), CDCl₃, 300 MHz



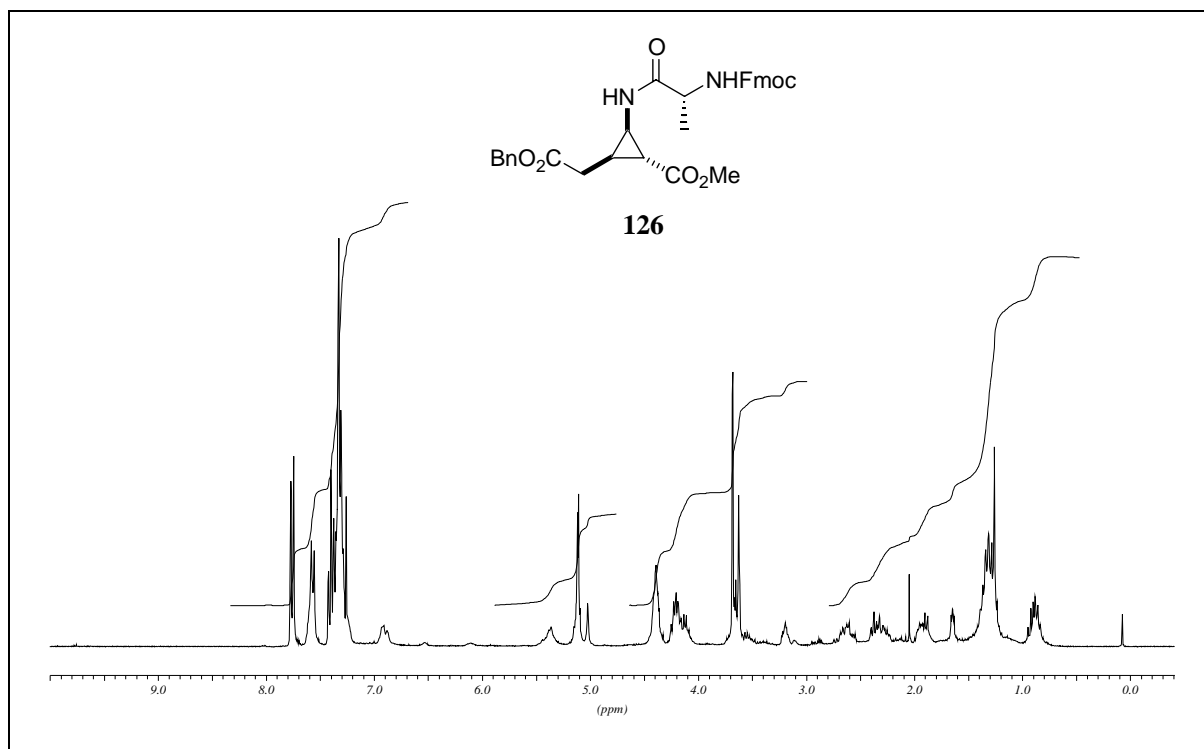
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-formyl-amino-3-(2-oxo-ethyl)-cyclopropan-carbonsäure (**121**), CDCl₃, 75.5 MHz



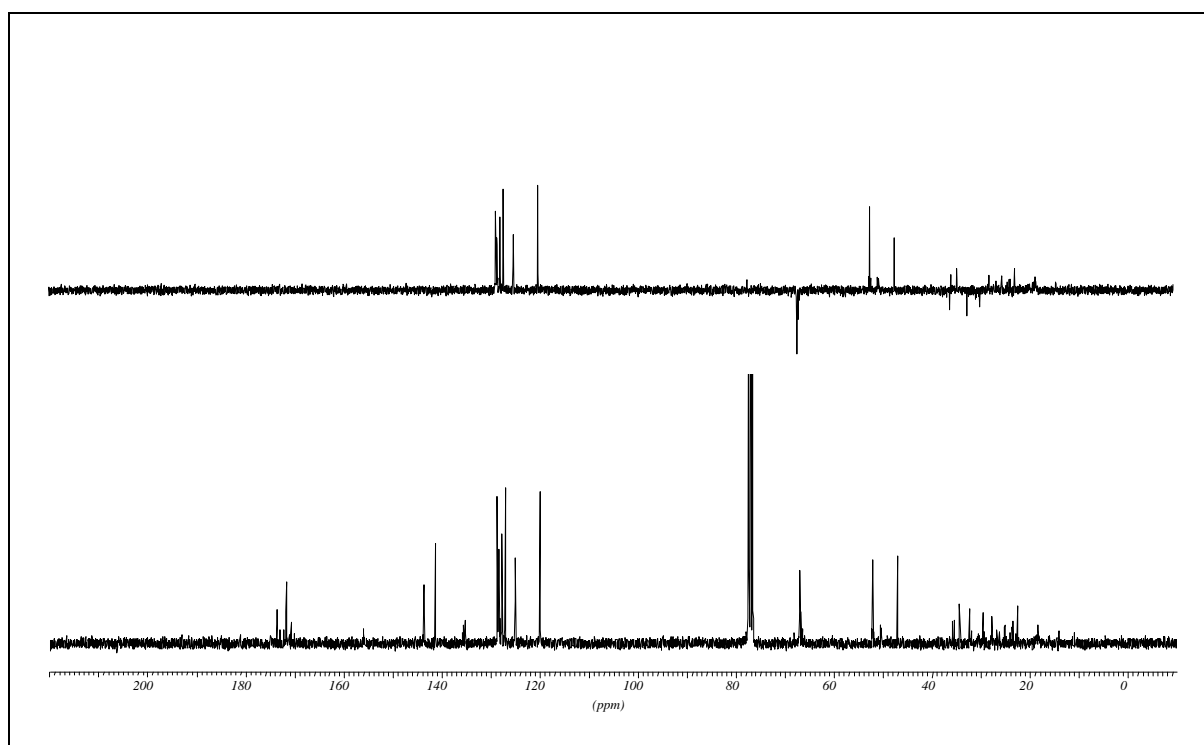
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-[(methoxycarbonylmethylcarbamoyl)-methyl]-cyclopropanecarbonsäuremethylester (**122**), CDCl₃, 300 MHz



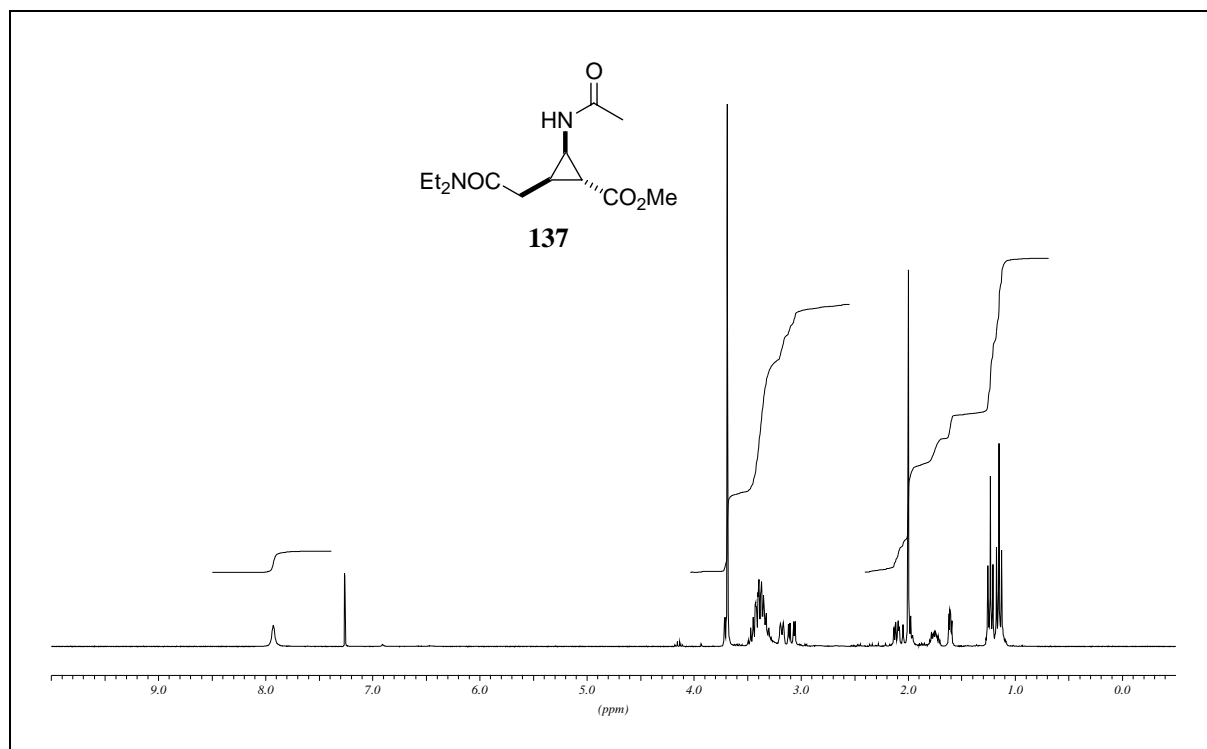
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-[(methoxycarbonylmethylcarbamoyl)-methyl]-cyclopropanecarbonsäuremethylester (**122**), CDCl₃, 75.5 MHz



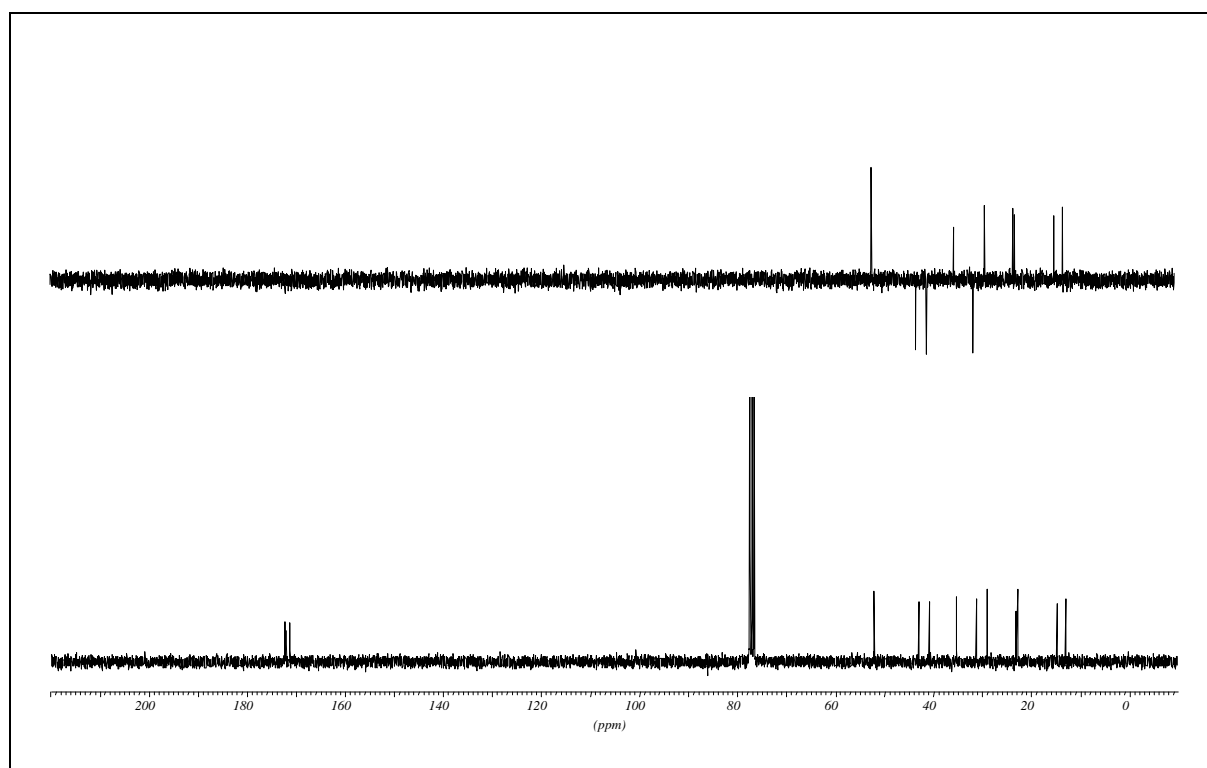
(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-Benzyloxycarbonylmethyl-3-[2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-propionylamino]-cyclopropanecarbonsäuremethylester (**126**). CDCl₃, 300 MHz



(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-Benzyloxycarbonylmethyl-3-[2-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonylamino)-propionylamino]-cyclopropanecarbonsäuremethylester (**126**). CDCl₃, 75.5 MHz



(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-Acetylamino-3-diethylcarbamoylmethyl-cyclopropanecarbonsäure-methylester (**137**), CDCl₃, 300 MHz



(1*R**, 2*R**, 3*R**)-2-Acetylamino-3-diethylcarbamoylmethyl-cyclopropanecarbonsäure-methylester (**137**), CDCl₃, 75.5 MHz

Publikationen

1. Zorn, C.; Gnad, F.; Salmen, S.; Herpin, T.; Reiser, O. „Deprotection on N-Alloc amines by Pd(0)/DABCO - an efficient method for *in situ* peptide coupling of labile amino acids“ *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7049-7053.
2. Gnad, F.; Reiser, O. „Synthesis and Applications of β -Aminocarboxylic Acids Containing a Cyclopropane Ring“ *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1603-1623.
3. Gnad, F.; Poleschak, M.; Reiser, O. „Stereoeselective synthesis of novel conformationally restricted β - and γ -amino acids“ *Tetrahedron Lett.* **2004**, in print.
4. Strehmel, B.; Kallies, B.; Gnad, F.; Röckl, K.; Reiser, O. Löhmannsröben, H.-G. „Studies of Intramolecular Photoinduced Electron Transfer in Carboxylic Amides as Model Compounds for Photoprocesses in Peptides“ **2004** in prep.
5. Gnad, F.; Reiser, O. „ β -Aminocyclopropanedicarboxylic acids as new Scaffolds for Combinatorial Chemistry“ **2004**, in prep.

Posterpräsentationen

1. Zorn, C.; Gnad, F.; Salmen, S.; Reiser, O. 5. deutsches Peptidsymposium **2001**, Bielefeld: *In situ* Peptide Coupling Methods of Amino Acids.
2. Gnad, F.; Zorn, C.; Reiser, O. Summerschool **2002**, Regensburg: β -Aminocyclopropanedicarboxylic acids - new Scaffolds for Combinatorial Chemistry.
3. De Pol, S.; Zorn, C.; Gnad, F.; Zerbe, O.; Reiser, O. Tag der Naturwissenschaft **2003**, Regensburg: Synthesis and Structural Studies of Oligopeptides containing β -ACC units.
4. Gnad, F.; Reiser, O. GDCh Jahrestagung **2003**, München: β -Aminocyclopropanedicarboxylic acids - new Scaffolds for Combinatorial Chemistry
5. Strehmel, B.; Dosche, C.; Gnad, F.; Röckl, K.; Reiser, O.; Löhmannsröben, H.-G. Bunsentagung **2004**, Dresden: Influence of Hydrogen Bonding on Excited State Dynamics of Substituted *N*-Cyclopropyl-benzamides as Model Compounds for Photoprocesses in Peptides

Curriculum Vitae

Frieder Gnad

geboren am 13.12.1974 in Regensburg

Schulische Ausbildung

1981-1985	Grundschule in Donaustauf
1985-1994	Gymnasium Neutraubling, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Zivil- und Militärdienst

Juli 1994 bis Juli 1995	Zivildienst beim Allgemeinen Rettungsverband e.V. in Regensburg
-------------------------	---

Studium

1995 bis 2000	Studium der Chemie an der Universität Regensburg
Oktober 1997	Diplomvorprüfung
März bis April 1998	Wahlpflichtfach Medizinische Biochemie bei Prof. Dr. med. G. Schmitz, Klinikum der Universität Regensburg
Mai bis Juni 1998	Wahlpflichtfach Biochemie bei Prof. Dr. S. Seeger, Universität Regensburg
Juli 1998	Schwerpunktpraktikum in der Organischen Chemie bei Prof. Dr. O. Reiser, Universität Regensburg
Juli 1999	Schwerpunktpraktikum in der Anorganischen Chemie bei Prof. Dr. H. Brunner, Universität Regensburg
Dezember 1999	Diplomprüfung an der Universität Regensburg
Januar bis September 2000	Diplomarbeit bei Prof. Dr. O. Reiser, Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg <i>„Kombinatorische Synthese von β-Aminocyclopropan-dicarbonsäurederivaten“</i>

Promotion

September 2000 bis Mai 2004	Dissertation bei Prof. Dr. O. Reiser, Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg
-----------------------------	--

Auslandsaufenthalte

Oktober bis Dezember 2001	Forschungsaufenthalt bei der Firma Selectide/Aventis in Tucson/Arizona (USA)
---------------------------	--

Danksagung

Bei Herrn *Prof. Dr. Reiser* möchte ich mich für die Ermöglichung meines Auslandsaufenthaltes in den USA bedanken. Ebenso bedanke ich mich bei *Dr. S. Henke* (Aventis/Selectide, Tucson) und allen dortigen Kollegen für eine unvergessliche Zeit und die freundliche Aufnahme in ihrer Abteilung.

Allen Mitarbeitern unseres Lehrstuhls und allen anderen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, gilt mein besonderer Dank. Für die Charakterisierung der Substanzen möchte ich mich bei *Herrn Schüller* und *Frau Stempfhuber* (Elementaranalysen), dem Team von *Herrn Dr. Mayer* (Massenspektroskopie), und der ganzen NMR-Abteilung, insbesondere *Herrn Burgemeister* und *Herrn Kastner* bedanken. Ebenso bin ich *Herrn Dr. Vasold* und *Herrn Lautenschlager* (HPLC-Trennung) zu großem Dank verpflichtet.

Klaus Döring, *Brigitte Eichenseher*, *Georg Adolin* und *Andrea Roithmeier* danke ich für ihre umfangreiche Hilfe und die praktische Unterstützung beim „Nachziehen“ von Verbindungen. Mein besonderer Dank gilt *Dr. Peter Kreitmeier* für seine stete Hilfsbereitschaft und geduldige Hilfe bei EDV-Problemen, ebenso wie *Prof. Dr. Hauptmann* für seine ständige Diskussionsbereitschaft und die zahlreichen Anregungen.

Für das sorgfältige Korrekturlesen meiner Arbeit danke ich *Anja Kaiser*, *Eva Jezek*, *Andreas Schall*, *Christian Geiger*, meiner *Schwester Angela* und ganz besonders *Cornelia Gnad-Michallik*.

Meinen Laborkollegen *Mohammad Mahbubul Haque* und *Silvia De Pol* danke ich für eine grandiose Zeit im „Peptidlabor“. Ich danke meinen Kollegen für die fast familiäre Atmosphäre am Arbeitskreis und wünsche ihnen allen viel Erfolg bei der Fertigstellung ihrer Arbeiten. Besonders werden mir die vergnüglichen Abende mit *Eva*, *Gerres* und *Silvia* im Gedächtnis bleiben, wobei ich letzterer für die Versorgung mit kulinarischen Köstlichkeiten aus ihrer Heimat zu Dank verpflichtet bin.

Unschätzbaren Dank verdienen meine Ehefrau *Conny* für Ihre Liebe und Ihren Beistand sowie meine Mutter, meine Schwiegereltern und meine Schwester für die Jahrzehnte lange Unterstützung in jeder Lebenslage.